

Ghidul ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice 2012

Grupul de Lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Insuficienței Cardiace Acute și Cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Elaborat în colaborare cu Asociația pentru Insuficiență Cardiacă (HFA) a ESC

Autori/Membri ai Grupului de Lucru: John J.V. McMurray (Președinte) (UK), Stamatias Adamopoulos (Grecia), Stefan D. Anker (Germania), Angelo Auricchio (Elveția), Michael Bohm (Germania), Kenneth Dickstein (Norvegia), Volkmar Falk (Elveția), Gerasimos Filippatos (Grecia), Cândida Fonseca (Portugalia), Miguel Angel Gomez-Sanchez (Spania), Tiny Jaarsma (Suedia), Lars Kober (Danemarca), Gregory Y.H. Lip (UK), Aldo Pietro Maggioni (Italia), Alexander Parkhomenko (Ucraina), Burkert M. Pieske (Austria), Bogdan A. Popescu (România), Per K. Ronnevik (Norvegia), Frans H. Rutten (Olanda), Juerg Schwitler (Elveția), Petar Seferovic (Serbia), Janina Stepinska (Polonia), Pedro T. Trindade (Elveția), Adriaan A. Voors (Olanda), Faiez Zannad (Franța), Andreas Zeiher (Germania).

Comitetul ESC pentru Ghiduri de Practică (CPG): Jeroen J. Bax (CPG Chairperson) (Olanda), Helmut Baumgartner (Germania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgia), Christian Funck-Brentano (Franța), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania/UK), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (Franța), Bogdan A. Popescu (România), Zeljko Reiner (Croația), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Franța), Stephan Windecker (Elveția).

Revizori documente: Theresa McDonagh (Coordonator Co-Revizor CPG) (UK), Udo Sechtem (Coordonator Co-Revizor CPG) (Germania), Luis Almenar Bonet (Spania), Panayiotis Avraamides (Cipru), Hisham A. Ben Lamin (Libia), Michele Brignole (Italia), Antonio Coca (Spania), Peter Cowburn (UK), Henry Dargie (UK), Perry Elliott (UK), Frank Arnold Flachskampf (Suedia), Guido Francesco Guida (Italia), Suzanna Hardman (UK), Bernard Iung (Franța), Bela Merkely (Ungaria), Christian Mueller (Elveția), John N. Nanas (Grecia), Olav Wendelboe Nielsen (Danemarca), Stein Orn (Norvegia), John T. Parissis (Grecia), Piotr Ponikowski (Polonia).

*Autor corespondent. Președinte: Profesor John J.V. McMurray, Universitatea din Glasgow G12 8QQ, UK. Tel: +44 141 330 3479, Fax: +44 141 330 6955, Email: john.mcmurray@glasgow.ac.uk

Alte entități ESC care au participat la realizarea acestui document:

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

Grupuri de Lucru: Îngrijire Cardiacă Acută, Farmacologie Cardiovasculară și Terapie medicamentoasă, Chirurgie Cardiovasculară, Malformații Cardiace Congenitale, Hipertensiune și Boli Miocardice și Pericardice, Circulație Pulmonară și Funcția Ventriclei Drepte, Tromboză, Boală Cardiacă Valvulară, Consilii: Imagistică Cardiovasculară, Îngrijire Cardiovasculară și Profesii Înrudite, Practică Cardiologică, Îngrijire Primară Cardiovasculară. Conținutul ghidurilor ESC a fost publicat doar pentru uz personal și educațional. Utilizarea în scopuri comerciale este interzisă. Nicio parte a ghidurilor ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă în vreo formă fără aprobarea scrisă a ESC. Aprobarea poate fi obținută prin depunerea unei cereri scrise la Oxford University Press, editor al European Heart Journal și parte autorizată să administreze aceste permisiuni în numele ESC.

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

© Societatea Europeană de Cardiologie 2012. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiuni trimiteți un e-mail la: journals.permissions@oup.com

Formularele declarative ale autorilor și evaluatorilor sunt disponibile pe site-ul ESC www.escardio.org/guidelines

Publicat online înainte de tipar 19 Mai 2012

Traducere efectuată de către Vlad Vintilă, Alexandru Cotoban, Laura Lungeanu, Anca Andronic, Simona Călin, Lavinia Amarie, Radu Brezeanu, Andreea Velcea, Livia Trască, Sergiu Dodoiu, sub coordonarea Grupului de Lucru de Insuficiență Cardiacă, Președinte Ruxandra Christodorescu, Secretar Vlad Vintilă.

Cuvinte cheie: Insuficiența cardiacă • Peptide Natriuretice • Frație de Ejecție • Sistemul Renină-Angiotensină • Beta-blocante • Digitale • Transplantare

CUPRINS

Abrevieri și acronime.....	1789
1. Preambul	1791
2. Introducere.....	1792
3. Definiție și diagnostic	1792
3.1 Definiția insuficienței cardiace	1792
3.2 Terminologia referitoare la fracția de ejeție a ventriculului stâng	1792
3.3 Terminologia referitoare la evoluția în timp a insuficienței cardiace	1793
3.4 Terminologia referitoare la severitatea simptomatică a insuficienței cardiace.....	1793
3.5 Epidemiologie, etiologie, patopsihologie și istoricul natural al insuficienței cardiace	1794
3.6 Diagnosticul insuficienței cardiace.....	1794
3.6.1 Simptome și semne.....	1794
3.6.2 Teste generale de diagnostic la pacienții suspecți de insuficiență cardiacă	1795
3.6.3 Investigații inițiale esențiale: ecocardiograma, ECG și teste de laborator ..	1795
3.6.4 Peptide natriuretice	1795
3.6.5 Radiografia toracică	1797
3.6.6 Teste de laborator de rutină.....	1797
3.6.7 Algoritm pentru diagnostic.....	1799
4. Rolul imagisticii cardiace în evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă suspectată sau confirmată	1800
4.1 Ecocardiografie.....	1800
4.1.1 Evaluarea disfuncției sistolice VS	1800
4.1.2 Evaluarea disfuncției diastolice VS	1800
4.2 Ecocardiografia transesofagiană	1800
4.3 Ecocardiografia de efort	1802
4.4 Rezonanța magnetică cardiacă.....	1802
4.5 Computer tomograf cu emisie de fotoni și ventriculografie	1803
4.6 Tomografia imagistică cu emisie de pozitroni	1803
4.7 Angiografia coronariană	1803
4.8 Computer tomograf cardiac	1803
5. Alte investigații.....	1803
5.1 Cateterism cardiac și biopsie endomiocardică....	1803
5.2 Teste de exercițiu	1804
5.3 Testare genetică	1804
5.4 Monitorizare electrocardiografică ambulatorie ..	1804
6. Prognostic	1804
7. Tratament farmacologic al insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă (insuficiență sistolică).....	1804
7.1 Obiective în managementul insuficienței cardiace.....	1804
7.2 Tratamente recomandate la potențialii pacienți cu insuficiență cardiacă	1804
7.2.1 Inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei și betablocantele	1804
7.2.2 Antagoniștii receptorilor de aldosteron (mineralocorticoid).....	1807
7.2.3 Alte tratamente recomandate la pacienții selecți cu insuficiență cardiacă sistolică.....	1809
7.2.4 Blocanții receptorilor de angiotensină.....	1809
7.2.5 Ivabradina.....	1809
7.2.6 Digoxinul și alte digitale glicozide	1810
7.2.7 Combinația dintre hidralazină și isosorbidul dinitrat.....	1810
7.2.8 Acizii grași omega-3 polinesaturați.....	1810
7.3 Tratamente nerecomandate (fără beneficii)	1811
7.3.1 Inhibitorii de coenzima 3-hidroxi-3metilglutamil N reductaza.....	1811
7.3.2 Inhibitorii de renină.....	1811
7.3.3 Anticoagulante orale	1811
7.4 Tratamente nerecomandate (posibil nocive).....	1811
7.5 Diureticele.....	1812
8. Tratamentul farmacologic al insuficienței cardiace cu fracție de ejeție „conservată“ (IC diastolică)	1812
9. Tratamentul cu dispozitive nechirurgicale în IC cu fracție de ejeție scăzută (sistolică).....	1813
9.1 Cardiodefibrilatorul implantabil.....	1813
9.1.1 Prevenția secundară a morții subite cardiace	1813
9.1.2 Prevenția primară a morții subite cardiace ..	1813
9.2 Terapia de resincronizare cardiacă	1814
9.2.1 Recomandările terapiei de resincronizare cardiacă cu dovezile sigure.....	1815
9.2.2 Recomandările terapiei de resincronizare cardiacă cu dovezile nesigure.....	1815
10. Aritmiile, bradicardia și blocul atrioventricular la pacienții cu IC și FE redusă și IC cu FE „conservată“	1816
10.1 Fibrilația atrială.....	1816
10.1.1 Controlul alurii ventriculare.....	1816
10.1.2 Controlul ritmului	1817
10.1.3 Profilaxia tromboembolismului	1818
10.2 Aritmii ventriculare.....	1818
10.3 Bradicardia simptomatică și blocul atrioventricular	1819
11. Importanța și managementul altor co-morbidități în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă și cu fracție de ejeție conservată	1821
11.1 Insuficiența cardiacă și co-morbiditatea.....	1821
11.2 Anemia.....	1821
11.3 Angina.....	1821
11.4 Astmul: vezi bolile pulmonare cronice obstructive	1821
11.5 Cașexia	1821
11.6 Cancerul.....	1821
11.7 Boli cronice pulmonare obstructive	1821
11.8 Depresia	1822
11.9 Diabetul.....	1822
11.10 Disfuncția erectilă.....	1823
11.12 Guta	1823
11.13 Hiperlipidemia	1823

11.14	Hipertensiunea.....	1823
11.14	Deficiența de fier.....	1824
11.15	Disfuncții renale și sindromul cardiorenal....	1824
11.16	Obezitatea	1824
11.17	Obstrucția prostatică.....	1824
11.18	Disfuncția renală.....	1824
11.19	Tulburări ale somnului și respirația neregulată.....	1824
12.	Insuficiența cardiacă acută.....	1824
12.1	Evaluarea inițială și monitorizarea pacientului	1825
12.2	Tratamentul insuficienței cardiace acute	1825
12.2.1	Terapia medicamentoasă.....	1825
12.2.2	Terapia nonfarmacologică/fără dispozitive	1827
12.3	Monitorizarea invazivă.....	1831
12.3.1	Abord intraarterial.....	1831
12.3.2	Cateterizarea arterei pulmonare.....	1831
12.4	Monitorizarea după stabilizare.....	1831
12.5	Evaluarea integrală a pacientului.....	1831
12.6	Evaluarea înainte de externare	1831
12.7	Populații selectate de pacienți	1831
12.7.1	Pacienți cu sindrom coronarian acut simultan.....	1831
12.7.2	Insuficiența VD izolată.....	1832
12.7.3	ICA și sindromul cardiorenal.....	1832
12.7.4	ICA perioperatorie.....	1832
12.7.5	Cardiomiopatia peripartum	1832
12.7.6	Boala cardiacă congenitală la adulți	1832
13.	Revascularizarea coronariană și operațiile, inclusiv înlocuirea valvulară, DABiV și transplantul	1832
13.1	Revascularizarea coronariană	1832
13.2	Reconstrucția ventriculară	1833
13.3	Operația de înlocuire valvulară	1833
13.3.1	Stenoza aortică.....	1833
13.3.2	Regurgitarea aortică.....	1833
13.3.3	Regurgitarea mitrală.....	1833
13.4	Transplantul cardiac.....	1834
13.5	Suportul mecanic circulator	1834
13.5.1	Insuficiența cardiacă stadiu terminal	1835
13.5.2	Insuficiența cardiacă acută.....	1835
14.	Managementul integral, inclusiv exercițiile fizice, programe de management multidisciplinar, monitorizarea pacientului și îngrijiri paliative	1836
14.1	Exerciții fizice	1836
14.2	Organizarea îngrijirii și programe de management multidisciplinar	1837
14.3	Măsurători seriate de peptide natriuretice	1838
14.4	Monitorizare la distanță (folosind dispozitive implantate).....	1838
14.5	Monitorizare la distanță (fără dispozitive implantate).....	1838
14.6	Suportul telefonic organizat	1838
14.7	Îngrijiri paliative/suportive/finale	1838
15.	Lipsa de dovezi	1838

15.1	Diagnostic.....	1838
15.2	Comorbidități.....	1838
15.3	Terapia nonfarmacologică, nonintervențională	1839
15.4	Terapia farmacologică	1839
15.5	Dispozitive	1839
15.6	Insuficiența cardiacă acută	1839
15.7	Îngrijiri terminale	1839

Bibliografie	1839
--------------------	------

Adăugiri: cele șase tabele (3,10,11,12,13,15) sunt disponibile doar pe site-ul ESC www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/acute-chronic-heart-failure.aspx și etichetate ca 'Tabele Web' în document.

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ECA	enzima de conversie a angiotensinului
MCCA	malformațiile cardiace congenitale la adulți
FIA	fibrilație atrială
FIA-ICC	fibrilație atrială și insuficiență cardiacă congestivă
ICA	insuficiența cardiacă acută
AIRE	Acute Infarction Ramipril Efficacy
BRA	blocant de receptor a angiotensinului
RAR	reducerea absolută de risc
ATLAS	Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival
AV	atrioventricular
AVP	arginin vasopresina
BEAUTIFUL	evaluarea morbidității-mortalității la inhibitorii de canale If ivabradina în grupurile de pacienți cu boala coronariană și disfuncție de VS
BEST	evaluarea beta-blocantelor în trialuri de supraviețuire
DABiV	dispozitive de asistare biventriculară
BNP	peptid natriuretic tip B
b.p.m	bătăi pe minut
AC	alegerea candidaților
LD	luarea deciziei
PR	perioada de recuperare
MT	momentul transplantului
CABG	by-pass aortocoronarian
BCA	boala coronariană aterosclerotică
CARE-HF	Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study
CHA ₂ DS ₂ -VASC	insuficiență cardiacă, hipertensiune, vârstă peste 75 de ani (dublu), diabet, accident vascular cerebral, boală ischemică vasculară, vârstă 65-74 ani și sexul feminin

SAVE	Survival and Ventricular Enlargement	GISSI-HF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-heart failure
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial		
SENIORS	Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure	H-ISDN	hidralazina și isosorbid dinitrat
SHIFT	Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial	HAS-BLED	hipertensiunea, disfuncție renală/hepatică (1 punct fiecare), accident vascular cerebral, istoric de sângerări sau predispoziție, INR instabil, vârstnici, consum de droguri sau alcool simultan (1 punct fiecare)
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction		
CHARM	Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity	HEAAL	Heart failure Endpoint evaluation of AngiotensinII Antagonist Losartan
CIBIS II	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II	IC	insuficiență cardiacă
RMC	rezonanța magnetică cardiacă	HF-ACTION	Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training
COMET	Carvedilol or Metoprolol European Trial	IC-FEP	insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure	IC-FER	insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study	I-PRESERVE	Irbesartan in heart failure with preserved systolic function
BPOC	boala pulmonară obstructivă cronică	i.v	intravenos
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival	BCIA	balon de contrapulsatie intraaortic ICD-cardiodefibrilator implantabil
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure	AS	atriu stâng
CPAP	presiune pozitivă continuă pe tot parcurs ciclul respirator	BRS	bloc de ramură stângă
CRT	terapia de resincronizare cardiacă	VS	ventricul stâng
CRT-D	terapia de resincronizare cardiacă cu funcție de defibrilator	DAVS	dispozitiv de asistare a VS
CRT-P	terapia de resincronizare cu funcție de stimulator cardiac	FEVS	fracție de ejeecție a VS
CT	computer tomograf	MADIT-II	trial II multicentric pentru defibrilatoare automate
DEFINITE	Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation	SMC	suport mecanic circulator
DIG	Digitalis Investigation Group	CTMD	computer tomograf cu multidetector
TF	terapia finală	MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
ECG	electrocardiogramă		
ECMO	oxigenator extracorporeal cu membrană	MR-proANP	peptide natriuretice tip A
FE	fracție de ejeecție	MUSTIC	stimularea multisite în cardiomiopatii
eGFR	rata de filtrare glomerulara estimată	PPVNI	presiune pozitivă de ventilație noninvasivă
ELITE II	Second Evaluation of Losartan in the Elderly Trial	NNT	număr de pacienți necesar de tratat pentru a obține rezultate
EMPHASIS-HF	Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure	AINS	antiinflamatoare nesteroidiene
RFG	rata de filtrare glomerulară	NYHA	Asociația Cardiologică din New York
		OPTIMAAL	Optimal Therapy in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan
		PEP-CHF	Perindopril for Elderly People with Chronic Heart failure
		PET	tomografia cu emisie de pozitroni

PUFA	acizi grași polinesaturați
RAFT	Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
RALES	Randomised Aldactone Evaluation Study
RCT	trial randomizat controlat
RRR	reducerea riscului relativ
SAVE	Survival and Ventricular Enlargement
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SENIORS	Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure
SHIFT	Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPECT	tomografie computerizată cu emisie de fotoni
STICH	tratarea chirurgicală în insuficiența cardiacă ischemică
TAPSE	excursia sistolică a inelului tricuspidian
TDI	Doppler tisular
ETE	ecografie transesofagiană
TRACE	evaluarea cardiacă - trandolapril
Val-HeFT	trial IC și valsartan
VALIANT	valsartanul în infarctul miocardic acut
VO ₂	consumul maxim de oxigen

1. PREAMBUL

Ghidurile sumarizează și evaluează toate dovezile disponibile la momentul procesului de scriere, pe o anumită problemă, cu scopul de a ajuta medicii în selectarea celor mai bune strategii de management pentru un pacient cu o condiție dată, luând în considerare impactul asupra rezultatului, precum și raportul risc-beneficiu al anumitor mijloace de diagnostic sau terapeutice. Ghidurile nu sunt înlocuitoare, dar sunt o completare pentru manuale și acoperă subiectele de bază ale programei Societății Europene de Cardiologie (ESC). Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute medicii în luarea deciziilor în practica zilnică. Cu toate acestea, deciziile finale privind un pacient trebuie luate de către medicul responsabil.

Un număr mare de ghiduri au fost emise în ultimii ani de către ESC, precum și de alte societăți și organizații. Datorită impactului asupra practicii clinice, au fost stabilite criterii de calitate pentru elaborarea acestora în scopul de a face toate deciziile cât mai transparente că-

tre utilizator. Recomandările pentru formularea și emiteria ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>

Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC pe un subiect dat și sunt actualizate în mod constant.

Membrii acestui grup operativ au fost selectați pentru a reprezenta specialiștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați din domeniu au întreprins o revizuire detaliată a dovezilor publicate pentru diagnostic, management și/sau prevenirea unei anumite condiții/boli, în conformitate cu politica pentru Ghiduri Practice (CPG) a Comitetului ESC. A fost efectuată o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Au fost incluse estimări ale stării de sănătate pentru populații numeroase, acolo unde au existat informații. Nivelul de dovezi și puterea de recomandare a anumitor opțiuni de tratament au fost evaluate și clasificate în funcție de scale predefinite, după cum este prezentat în **Tabelele A și B**.

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

Tabelul A. Clase de recomandări

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

Tabelul B. Nivel de evidență

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

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

Sarcina de a dezvolta ghidurile ESC include nu numai integrarea celor mai recente cercetări, dar de asemenea și crearea de instrumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor. Pentru implementarea ghidurilor sunt create versiuni de buzunar, slide-uri sumare, pliante cu mesaje esențiale și versiuni în format electronic pentru aplicații digitale (smartphone etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, dacă este necesar, ar trebui să facă întotdeauna referire la textul integral care este disponibil gratuit pe site-ul ESC. Societățile Naționale ESC sunt încurajate să aprobe, traducă și să implementeze Ghidurile ESC. Sunt necesare programe de implementare deoarece s-a demonstrat că rezultatele obținute pot fi influențate favorabil de aplicarea temeinică a recomandărilor clinice.

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

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

3. DEFINIȚIE ȘI DIAGNOSTIC

3.1 Definiția insuficienței cardiace

Insuficiența cardiacă poate fi definită ca anomalia structurii cardiace sau disfuncția care duce la insuficiența inimii de a furniza oxigen la o rată proporțională cu cerințele țesuturilor metabolizante, în ciuda presiunii normale de umplere (sau doar cu costul unei presiuni de umplere ridicate)¹. În scopul acestor ghiduri, IC este definită, clinic, ca sindromul în care pacienții au simptome tipice (dispnee, edeme gambiare, oboseală) și

semne (jugulare turgescențe) rezultate dintr-o anomalie a structurii sau funcției cardiace. Diagnosticarea IC poate fi dificilă (vezi 3.6). Multe dintre simptome sunt non-discriminante și, prin urmare, îngreunează diagnosticul.

Multe dintre semnele de IC rezultă din retenția de sodiu și apă și se rezolvă rapid cu tratament cu diuretice, de exemplu putând fi absente la pacienții care primesc un astfel de tratament. Depistarea cauzei principale este, prin urmare, esențială pentru diagnosticul IC (a se vedea secțiunea 3.6). De obicei, boala miocardică cauzează disfuncția sistolică ventriculară. Cu toate acestea, anomalii ale funcției diastolice ventriculare sau ale valvelor, pericardului, endocardului, ritmului cardiac și circulator pot provoca de asemenea IC (chiar mai mult de o anomalie poate fi prezentă) (a se vedea secțiunea 3.5). Identificarea cauzei de bază a problemei cardiace este de asemenea crucială din motive terapeutice, la fel cum patologia specifică definește tratamentul utilizat (de exemplu: chirurgia valvulară pentru boala valvulară, tratament farmacologic specific pentru disfuncția sistolică).

2. INTRODUCERE

Scopul acestui document este de a oferi îndrumări practice, bazate pe dovezi în diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace (IC). Principalele modificări din ghidurile din 2008 se referă la:

- o extindere a indicației de antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (aldosteron)
- o nouă indicație pentru inhibitorul de nod sinusal ivabradină
- indicație extinsă pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT)
- noi informații cu privire la rolul revascularizării coronariene în IC
- recunoașterea utilizării mai frecvent a dispozitivelor pentru asistența ventriculară
- necesar mare de intervenții valvulare transcater.

Există, de asemenea, modificări ale structurii și formatului de ghiduri. Recomandările terapeutice specifice acum efectul tratamentului susținut de clasă și nivelul de recomandare în forma tabulară; în cazul insuficienței cardiace cronice din cauza disfuncției sistolice a ventriculului stâng (VS), recomandările se concentrează pe rezultatele mortalității și morbidității. Rezumate detaliate ale probelor cheie care susțin tratamentele general recomandate au fost furnizate. Îndrumarea practică este asigurată pentru utilizarea celor mai importante medicamente care modifică evoluția bolii in-

clusiv diuretice. Atunci când este posibil, alte ghiduri relevante, consensuri, declarații și documente de poziție au fost citate pentru a evita textele nejustificate de lungi. Toate tabelele trebuie interpretate coroborat cu textul însoțitor și nu în mod izolat.

3.2 Terminologia referitoare la fracția de ejeție a ventriculului stâng

Terminologia principală utilizată pentru a descrie IC este istorică și bazată pe măsurarea fracției de FE ejeție a VS. matematic. FE este volumul cursei (care este volumul telediastolic minus volumul telesistolic) împărțit la volumul telediastolic. La pacienții cu contracție redusă și golire incompletă a ventriculului stâng (de exemplu, disfuncția sistolică), debitul cardiac este menținut de o creștere în volumul telediastolic (deoarece se dilată ventriculul stâng). De exemplu, inima evacuează o fracțiune mică a unui volum mai mare. Cu cât este mai severă disfuncția sistolică, cu atât FE este mai scăzută față de valoarea normală și devin mai mari volumele telediastolic și telesistolic. FE este considerată importantă în IC nu doar pentru importanța prognosticului (cu cât este mai mică FE, cu atâtea șansele supraviețuirii sunt mai puține) dar, de asemenea, fiindcă majoritatea studiilor clinice selectate de pacienți sunt bazate pe FE (de obicei, măsurată folosind o tehnică radionuclid sau ecocardiografică).

Studiile principale la pacienții cu IC și FE redusă (IC-REF) sau „IC sistolică”, în principal pacienții cu $FE \leq 35\%$ arată că doar la acești pacienți s-au dovedit eficiente terapiile până în prezent. Alte studii recente au înscris pacienți cu IC și o FE de 40-45%, fără alte anomalii cardiace (ca boala valvulară sau pericardică). Unii dintre acești pacienți nu au o fracție de ejeție în limite normale (în general, considerată a fi 50%).

Tabelul 1. Diagnosticul insuficienței cardiace
Diagnosticul IC-FER necesită prezența a trei caracteristici:
Simptome tipice de IC
Semne tipice de IC*
Scăderea FEVS
Diagnosticul IC-FEP necesită prezența a patru caracteristici:
1. Simptome tipice de IC
2. Semne tipice de IC*
3. FEVS normală sau marginal redusă și VS nedilatată
4. Dovadă obiectivă de boală structurală a cordului (hipertrofie VS/dilatată AS) și/sau disfuncție diastolică (vezi Secțiunea 4.1.2)
IC=insuficiență cardiacă; IC-FEP=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție „păstrată”; IC-FER=insuficiență cardiacă și fracție de ejeție scăzută; AS=atriu stâng; VS=ventricul stâng; FEVS=fracție de ejeție ventricul stâng a Semnelor pot lipsi în fazele incipiente ale insuficienței cardiace (mai ales în IC-FEP) și la pacienți tratați cu diuretice (vezi Secțiunea 3.6)

Din această cauză, termenul de IC cu FE „păstrată” (IC-FEP) a fost introdus pentru a descrie acești paci-

enți. Pacienții cu o FE între 35-50% reprezintă, prin urmare, o „zonă gri” și au, cel mai probabil, disfuncție sistolică ușoară. Diagnosticul de IC-FEP este mai dificil decât diagnosticul de IC-FER pentru că este în principal, unul de excludere, cum ar fi potențiale cauze non-cardiace ale simptomatologiei (precum anemia și bolile pulmonare cronice), care trebuie întâi excluse (Tabelul 1)^{7,8}. De obicei, acești pacienți nu au un cord dilatat, și mulți prezintă o hipertrofie a pereților VS și o creștere a dimensiunilor atriului stâng (AS). Majoritatea prezintă dovezi de disfuncție diastolică (vezi Secțiunea 4.1.2), general acceptată drept cauza probabilă a insuficienței cardiace la acești pacienți (de aici termenul de „IC diastolică”). Este important de reținut că valorile FE, dar și limitele normale sunt dependente de tehnica imagistică utilizată, metoda de analiză și operator. Alte tehnici, ce prezintă sensibilitate crescută, pot obiectiva anomalii la pacienți cu FE păstrată sau normală, (vezi Secțiunea 4.1.1), de aici rezultând preferința pentru folosirea termenului de FE păstrată sau redusă versus „funcție sistolică” păstrată sau redusă^{9,10}.

3.3 Terminologia corelată cu evoluția temporală a IC

Termenii folosiți pentru a descrie diferitele tipuri de IC pot genera confuzii. Precum am menționat mai devreme, termenul de IC este folosit pentru a descrie un sindrom clinic, gradat conform *New York Heart Association* (NYHA) în clase funcționale (vezi Secțiunea 3.4 și Tabelul 2), chiar dacă un pacient poate deveni asimptomatic în urma tratamentului. Conform ghidului, un pacient care nu a manifestat niciodată semne sau simptome caracteristice IC, este diagnosticat cu disfuncție sistolică de VS asimptomatică (sau boala cardiacă structurală preexistentă). Pacienții care prezintă de mai mult timp semne și simptome de IC se consideră că au „IC cronică”.

Un pacient tratat, care prezintă semne și simptome care nu s-au modificat în decurs de cel puțin o lună, se spune că este „stabil”. Dacă IC cronică stabilă se deteriorează, pacientul poate fi descris ca prezentând o „decompensare”, aceasta putând surveni brusc, stadiul „acut” de obicei necesitând internare, eveniment cu prognostic semnificativ. IC nou debutată (*de novo*) poate debuta acut, ca o consecință a unui infarct miocardic acut, sau poate evolua subacut (gradual), precum în cazul unui pacient care prezintă disfuncție cardiacă asimptomatică, pentru o perioadă nedeterminată, stare ce poate persista sau regresa (pacientul poate deveni „compensat”). Chiar dacă simptomele și semnele pot dispărea la cei din ultima categorie, disfuncția cardiacă

de fond nu se ameliorează, persistând riscul „decompensărilor” recurente. Uneori, IC poate fi secundară unei afecțiuni care se vindecă complet, cum ar fi miopericardita acută virală. Alți pacienți, mai ales cei cu cardiomiopatii dilatative „idiopatice”, pot recupera parțial sau complet funcția sistolică a VS cu ajutorul terapilor medicamentoase moderne, incluzând inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei (IECA), beta-blocanți, antagoniști de receptori ai mineralocorticoizilor (MRA). IC „congestivă” este un termen încă utilizat, mai ales în SUA, și se referă la IC acută sau cronică, ce prezintă semne de congestie (de exemplu, retenție de apă și sodiu). Congestia, nu și alte simptome ale IC (fatigabilitatea), se poate trata cu diuretice. Mulți, sau chiar toți acești termeni, se pot folosi cu acuratețe pentru a descrie același pacient, în funcție de evoluția bolii.

3.4 Terminologia asociată severității simptomelor în IC

Tabelul 2. Clasificarea funcțională New York Heart Association bazată pe severitatea simptomelor și activitatea fizică

Clasa I	Fără limitarea activității fizice obișnuite. Activitatea uzuală nu determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa II	Ușoară limitare a activității. Fără simptome în repaus, dar activitatea obișnuită produce dispnee, fatigabilitate, palpitații.
Clasa III	Limitare importantă a activității fizice. Fără simptome în repaus, dar simptomele apar la eforturi mai mici decât cele uzuale.
Clasa IV	Imposibilitatea de a efectua orice activitate fără disconfort. Pot fi prezente simptome în repaus. Orice activitate crește gradul disconfortului.

Clasificarea funcțională NYHA (Tabelul 2) a fost utilizată pentru selecția pacienților în aproape toate studiile terapeutice randomizate din IC și, prin urmare, folosită pentru a evidenția pacienții care au beneficiat de tratamente eficiente. Pacienții în clasa NYHA I nu au simptome atribuite bolii cardiace; cei din clasele NYHA II, III sau IV prezintă simptome ușoare, moderate, respectiv severe. Este important de reținut că severitatea simptomelor se corelează slab cu funcția ventriculară și că, deși există o relație clară între simptome și supraviețuire, pacienții cu simptome ușoare pot prezenta un risc de spitalizare și de deces relativ înalt¹¹⁻¹³. Simptomatologia se poate modifica rapid, de exemplu, un pacient stabil, cu simptome ușoare poate prezenta brusc dispnee de repaus cu debutul unei aritmii, iar un pacient decompensat acut, cu edem pulmonar și simptomatologie clasa NYHA IV, se poate stabili rapid prin administrarea unui diuretic. Agravarea simptomelor indică un risc crescut de spitalizare și mortalitate, reprezentând o indicație pentru solicitarea asistenței medicale de urgență și a tratamentului. În mod evident, ameliorarea simptomelor (până la pragul în care

pacientul devine asimptomatic) reprezintă unul dintre cele două obiective majore ale tratamentului IC (celălalt fiind reprezentat de reducerea morbidității, inclusiv spitalizările și reducerea mortalității).

Clasificarea Killip poate fi utilizată pentru a descrie severitatea stării unui pacient în contextul unui infarct miocardic acut¹⁴.

3.5 Epidemiologia, etiologia, patofiziologia și istoria naturală a IC

Prevalența IC în populația adultă din țările dezvoltate este de aproximativ 1-2%, cu o creștere la persoanele cu vârsta de 70 ani sau peste¹⁵.

Există mai multe cauze de IC, iar acestea variază în funcție de diferitele zone ale lumii (Web Tabel 3). Cel puțin jumătate din pacienții cu IC au FE scăzută (IC-FER). IC-FER este cel mai bine înțeles tip de IC în termeni de patofiziologie și tratament, și reprezintă punctul central al acestui ghid. Boala coronariană ischemică (BCI) reprezintă cauza a aproximativ 2/3 din cazurile de IC sistolică, deși hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt, probabil, factori ce contribuie în multe cazuri. Sunt recunoscute multe alte cauze de IC sistolică (Web Tabel 3), ce includ infecții virale anterioare (cunoscute sau nediate diagnosticate), abuzul de alcool, chimioterapicele (de exemplu, doxorubicina sau transtuzumab) și cardiomiopatiile dilatative (deși cauzele sunt necunoscute, multe au componente genetice)¹⁶.

IC-FEP pare să aibă un profil epidemiologic și etiologic diferit față de IC-FE^{17,18}. Pacienții cu IC-FEP sunt mai vârstnici și sunt preponderent femei și persoane obeze. Asociază mai rar boală ischemică coronariană și prezintă mai des hipertensiune și fibrilație atrială (FiA). Pacienții cu IC-FEP au un prognostic mai bun decât cei cu IC-FER (vezi mai jos)¹⁹. La pacienții cu disfuncție sistolică de VS, modificările maladaptative ce survin la nivelul miocitelor supraviețuitoare și în matricea extracelulară după leziunea miocardică (de exemplu, infarctul miocardic) duc la „remodelarea” patologică a ventriculului, cu dilatare și disfuncție contractilă ce duc la reducerea FE^{11,20}.

Caracteristica disfuncției sistolice netratate este evoluția cu agravarea progresivă a acestor schimbări, cu dilatarea ventriculului stâng și declinul FE, chiar dacă pacientul este inițial asimptomatic. Două mecanisme sunt incriminate pentru această progresie. Primul este apariția unor evenimente ce duc la necroza unui număr suplimentar de miocite (de exemplu, infarct miocardic recurent). Celălalt este răspunsul sistemic indus de declinul funcției sistolice, în special prin activarea neuro-umorală.

Cele două sisteme neuroendocrine cheie activate în IC sunt renină-angiotensină-aldosteron și sistemul nervos simpatic. Pe lângă injuria miocardică suplimentară, aceste sisteme au efecte și pe vasele sangvine, rinichi, mușchi, măduva spinării și ficat, ducând la crearea unui „cerc vicios” responsabil pentru multe dintre simptomele clinice ale IC, inclusiv instabilitatea electrică miocardică. Întreruperea acestor procese cheie reprezintă baza eficacității tratamentului din IC^{11,20}.

Clinic, modificările menționate duc la dezvoltarea simptomelor și la agravarea acestora de-a lungul timpului, conducând la scăderea capacității funcționale, episoade de decompensare ce conduc la spitalizare (desori recurente și costisitoare pentru sistemul sanitar) și decese premature din cauza insuficienței de pompă sau a aritmiilor ventriculare. Rezerva cardiacă limitată este dependentă de contracția atrială, sincronismul ventriculului stâng și interacțiunea normală interventriculară. Evenimentele intercurente ce afectează oricare dintre acestea (de exemplu, dezvoltarea FiA sau tulburări de conducere, precum blocul de ramură stâng – BRS) sau solicitarea hemodinamică suplimentară (anemie) pot duce la decompensare acută. Înainte de 1990, era modernă a tratamentului, 60-70% din pacienți mureau în primii 5 ani de la diagnostic, iar internările pentru agravarea simptomelor reprezentau o epidemie în multe țări^{21,23}.

Tratamentul eficient a îmbunătățit rezultatele, cu reducerea relativă a spitalizărilor în ultimii ani cu 30-50% și reducerea în procent mai mic, dar semnificativă a mortalității^{21,23}.

3.6 Diagnosticul insuficienței cardiace

3.6.1 Semne și simptome

Diagnosticul IC poate fi dificil, mai ales în stadiile incipiente. Deși simptomele aduc pacientul la medic, multe dintre acestea sunt nespecifice (**Tabelul 4**), și de aceea nu pot diferenția IC de alte afecțiuni. Simptomele mai specifice, cum ar fi ortopneea și dispneea paroxistică nocturnă, sunt mai rar întâlnite, mai ales în cazul pacienților cu simptome ușoare, și au corelație slabă²⁻⁶.

Multe dintre semnele IC sunt secundare retenției de sodiu și apă, fiind de asemenea nespecifice. Edemele periferice pot avea multiple cauze și sunt în mod particular nespecifice. Semnele secundare retenției de sodiu și apă (edeme periferice) se tratează repede cu terapie diuretică (pot fi absente la cei care primesc tratament diuretic, făcând mai dificilă evaluarea acestora). Semnele mai specifice, precum turgescența jugularelor și deplasarea șocului apexian sunt mai dificil de evaluat și mai subiective (date puțin reproductibile la examinări-

le mai multor medici)²⁻⁶. Semnele și simptomele sunt în mod particular mai greu de evaluat în cazul pacienților obezi, vârstnici și cu boli pulmonare cronice²⁴⁻²⁶.

Istoricul bolii pacientului este de asemenea important. IC este improbabilă la un pacient care nu are un istoric relevant (o cauză potențială de afectare miocardică), în timp ce anumite antecedente, în special infarctul miocardic, cresc semnificativ probabilitatea de IC la un pacient care prezintă semne și simptome caracteristice²⁻⁵.

Tabelul 4. Semne și simptome tipice de IC

Simptome	Semne
Tipice	Înalt specifice
Dispneea	Presiune venoasă jugulară crescută
Ortopnee	Reflux hepatojugular
Dispnee paroxistică nocturnă	Zgomot 3 (galop)
Toleranță redusă la efort	Șoc apexian deplasat lateral
Fatigabilitate, oboseală, recuperare întârziată după efort	Suflu cardiac
Edeme perimaleolare	
Atipice	Specificitate scăzută
Tuse nocturnă	Edem periferic (glezne, sacral, scrotal)
Wheezing	Raluri subcrepitante
Creștere în greutate (>2 kg/săptămână)	MV diminuat, matitate la percuzie în bazele pulmonare (pleurezie)
Scădere ponderală (în faze avansate)	Tahicardie
Meteorism abdominal	Puls neregulat
Scădere apetit	Tahipnee (>16 resp/min)
Confuzie (mai ales la vârstnici)	Hepatomegalie
Depresie	Ascită
Palpitații	Emaciere (cașexie)
Sincopă	

Aceste afirmații subliniază importanța obținerii dovezilor obiective de afectare structurală sau funcțională miocardică, considerate a fi cauza semnelor și simptomelor pacientului, pentru a putea susține diagnosticul de IC (vezi mai jos).

Odată ce diagnosticul de IC a fost stabilit, este important să determinăm cauza, mai ales cauzele tratabile (**Web Tabelul 3**). Semnele și simptomele sunt importante pentru monitorizarea răspunsului la tratament și a evoluției în timp. Persistența simptomelor, în ciuda tratamentului, indică de obicei necesitatea terapiei adiționale, iar agravarea simptomelor crește riscul spitalizării de urgență și riscul de deces, evoluția nefavorabilă necesitând atenție medicală promptă.

3.6.2 Teste generale diagnostice la pacienții cu suspiciune de IC

Având în vedere dificultatea în gradarea importanței testelor diagnostice, toate recomandările diagnostice au primit, în mod arbitrar, nivelul de evidență C.

Investigații recomandate pentru confirmarea diagnosticului de insuficiență cardiacă la pacienții ambulatori		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Investigații pentru toți pacienții		
Ecocardiografia transtoracică este recomandată pentru a evalua structura și funcția cardiacă, inclusiv funcția diastolică (Secțiunea 4.1.2) și pentru a măsura FEVS pentru diagnosticul IC, ajută la planificarea și monitorizarea tratamentului și obținerea informațiilor prognostice.	I	C
Traseul ECG cu 12 derivații este recomandat pentru a determina ritmul, frecvența, morfologia și durata QRS, a evidenția alte anomalii relevante (Tabelul 5). Aceste informații ajută în planificarea tratamentului și au valoare prognostică. Un ECG normal face diagnosticul de IC improbabil.	I	C
Recoltarea biochimiei (incluzând sodiu, potasiu, calciu, uree/ produși azotați sangvini, creatinină/rata estimată de filtrare glomerulară, enzime hepatice și bilirubină, feritină/TIBC) și a funcției tiroidiene se recomandă pentru:	I	C
(i) Evaluarea posibilității de administrare a tratamentului cu diuretic, antagoniști de renină-angiotensină-aldosteron și terapie anticoagulantă (precum și monitorizarea tratamentului)		
(ii) Detectarea cauzelor reversibile/tratabile de IC (de exemplu, hipocalcemie, disfuncție tiroidiană) și a comorbidităților (de exemplu, deficit de fier)		
(iii) Obținerea datelor de prognostic		
O hemogramă completă este recomandată pentru:	I	C
(i) Detectia anemiei, ce poate fi cauza semnelor și simptomelor pacientului sau poate determina agravarea IC		
(ii) Obținerea datelor de prognostic		
Determinarea peptidului natriuretic (BNP, NT-proBNP, sau MR-proANP) trebuie luat în considerare pentru:	IIa	C
(i) Excluderea cauzelor alternative de dispnee (dacă nivelul este sub pragul de cut-off – vezi Figura 1 – diagnosticul de IC este puțin probabil)		
(ii) Obținerea datelor de prognostic		
O radiografie toracică (Rx CP) trebuie luată în considerare pentru a detecta/exclude anumite boli pulmonare, de exemplu cancer (nu exclude astm/BPOC). Poate determina congestia/edemul pulmonar și este mai utilă în cazul pacienților cu prezentare acută a IC.	IIa	C
Investigații de luat în considerare la pacienții selectați		
Imagistica RMC este recomandată pentru a evalua structura și funcția cardiacă, a măsura FEVS și pentru a descrie țesutul cardiac, mai ales la pacienții cu imagini ecocardiografice inadecvate sau în cazul în care rezultatele ecocardiografice sunt neconcludente sau incomplete (dar este limitată de precauțiile sau contraindicațiile examinării)	I	C
Angiografia coronariană este recomandată la pacienții cu angină pectorală, considerați a fi potriviți pentru revascularizare, pentru a evalua anatomia coronarelor.	I	C
Imagistica pentru determinarea perfuziei/ischemiei miocardice (ecocardiografie, RMC, SPECT, sau PET) trebuie luată în considerare la pacienții la care se presupune existența BIC și care sunt considerați a fi potriviți pentru revascularizare coronariană, pentru a determina dacă există ischemie miocardică reversibilă și miocard viabil.	IIa	C
Caterismul stâng și drept este recomandat la pacienții în curs de evaluare pentru transplant cardiac sau suport hemodinamic extern, pentru evaluarea cordului stâng, drept și determinarea presiunilor arterei pulmonare.	I	C
Testul de efort trebuie luat în considerare pentru:	IIa	C
(i) Detectarea ischemiei miocardice reversibile		
(ii) Evaluarea pacienților pentru transplant cardiac și suport hemodinamic extern		
(iii) Determinarea nivelului efortului fizic recomandat		
(iv) Obținerea datelor de prognostic.		
BNP = peptid natriuretic de tip B; BIC = boală ischemică coronariană; RMC = rezonanță magnetică cardiacă; BPOC = bronhopneumopatie obstructivă cronică; ECG = electrocardiogramă; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventricul stâng; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; MR-proANP = peptid natriuretic pro-atrial mid-regional; NT-proBNP = peptid natriuretic N-terminal tip B; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT = computer tomografie cu emisie unică de fotoni; TIBC = capacitatea totală de legare a fierului		
^a Clasă de recomandare		
^b Nivel de evidență		
^c Această listă nu este completă, mai sunt și alte investigații discutate în text. Investigații suplimentare pot fi indicate la pacienți cu suspiciunea de IC acută ce se prezintă în urgență/sau în cursul spitalizării, inclusiv troponine, D-Dimeri și cateterism al cordului drept.		

3.6.3 Investigații esențiale inițiale: ecocardiografie, electrocardiogramă și teste de laborator

Ecocardiografia și electrocardiograma (ECG) sunt cele mai utile teste la pacienții cu suspiciune de IC. Ecocardiografia furnizează informații imediate despre volumele cavităților, funcția sistolică și diastolică, grosimea pereților și funcția valvelor^{7-10,27-34}. Aceste informații sunt cruciale pentru determinarea tratamentului adecvat, de exemplu IECA sau betablocant pentru disfuncția sistolică sau operație pentru stenoza aortică. Ecocardiografia este descrisă în detaliu mai jos (vezi Secțiunea 4). ECG-ul înregistrează ritmul și conducerea, obiectivează boala sinoatrială, blocul atrioventricular (AV) sau tulburări de conducere intraventriculară (**Tabelul 5**). Aceste date sunt importante pentru decizii legate de tratament (controlul frecvenței și anticoagulare în FiA, cardiostimulator pentru bradicardii sau CRT,

dacă asociază BRS). (vezi Secțiunea 9.2 despre tratament) Pe ECG se pot obiectiva criterii de hipertrofie a VS sau unde Q (necroză miocardică), furnizând dovezi pentru o posibilă etiologie a IC. IC este improbabilă (<2%) la pacienții cu prezentare acută și traseu ECG normal^{2,3,35-38}. La pacienții cu prezentare non-acută, traseul normal are o valoare predictivă negativă oarecum scăzută (probabilitate <10-14%).

Informațiile dobândite prin aceste teste permit susținerea unui diagnostic inițial și inițierea unei terapii pentru majoritatea pacienților. Analizele biologice de rutină (biochimie și hematologie) sunt de asemenea importante pentru a determina dacă se poate iniția blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în siguranță (funcție renală și potasiu) și pentru excluderea anemiei (care poate mima sau agrava IC) și pentru furnizarea altor informații utile (vezi Secțiunea 3.6.6).

Tabelul 5. Cele mai întâlnite modificări ale electrocardiografei în insuficiența cardiacă

Modificări	Cauze	Implicații clinice
Tahicardie sinusală	IC decompensată anemie, febră, hipertiroidie	Evaluare clinică Investigații de laborator
Bradicardie sinusală	Beta-blocante, digoxin, ivabradină, verapamil, diltiazem Antiarritmice Hipotiroidie Boală de nod sinusal	Reevaluati schema terapeutică Investigații de laborator
Tahicardie atrială/flutter/fibrilație	Hipertiroidie, infecție, valvulopatie mitrală IC decompensată, infarct miocardic	Încetinirea conducerii AV, conversie farmacologică, electrică, ablație prin cateter
Aritmii ventriculare	Ischemie, infarct, cardiomiopatii, miocardită hipopotasemie, hipomagnezemie Intoxicație digitalică	Analize de laborator Test de efort, studii de perfuzie/viabilitate, angiografie coronariană, studii electrofiziologice, ICD
Ischemie/infarct miocardic	Boală ischemică coronariană	Ecocardiografie, troponine, studii de perfuzie/viabilitate, angiografie coronariană, revascularizare
Unde Q	Infarct, Cardiomiopatie hipertrofică, BRS, preexcitație	Ecocardiografie, studii perfuzie/viabilitate, angiografie coronariană
Hipertrofie VS	Hipertensiune, valvulopatie aortică, cardiomiopatie hipertrofică	Ecocardiografie/ RMC
Bloc AV	Infarct, toxicitate medicamentoasă, miocardită, sarcoidoză, cardiomiopatii genetice (desminopatie, laminopatie), boală Lyme	Reevaluati terapia, investigații boli sistemice; antecedente familiale/testare genetică. Se poate indica pacemaker sau ICD.
QRS hipovoltat	Obezitate, emfizem, pericardită, amiloidoză	Ecocardiografie/RMC, radiografie toracică; pentru amiloidoză investigații imagistice (RMC, scintigrafie cu ^{99m} Tc-DPD) și biopsie endomiocardică
Durata QRS >120 ms și morfologie de BRS	Dissincronism electric și mecanic	Ecocardiografie, CRT-P, CRT-D

AV = atrioventricular; RMC = rezonanță magnetică cardiacă; CRT-P = resincronizare cardiacă cu funcție de pacemaker; CRT-D = defibrilator și resincronizare cardiacă; ECG = electrocardiogramă; IC = insuficiență cardiacă; ICD = defibrilator implantabil; BRS = bloc de ramură stângă; VS = ventricul stâng. ^{99m}Tc-DPD = technetium-99m acid 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilic.

Efectuarea altor analize este necesară doar dacă diagnosticul rămâne neclar (imagini ecocardiografice suboptimale ori dacă o altă cauză cardiacă sau noncardiacă este suspionată) sau dacă se indică explorări suplimentare ale afecțiunii subiacente (imagistică de perfuzie sau angiografie, în cazul suspiciunii de boală ischemică, sau biopsie endomiocardică în anumite boli infiltrative ale miocardului). Testele specifice sunt detaliate în Secțiunile 4 și 5.

3.6.4 Peptidele natriuretice

Deoarece semnele și simptomele IC sunt atât de nespecifice, mulți dintre pacienții la care se suspicionează acest diagnostic și care sunt examinați ecocardiografic, nu prezintă modificări semnificative. Când accesibilitatea este limitată, o alternativă de diagnostic

este determinarea concentrației sangvine a peptidelor natriuretice, un grup de hormoni secretați în cantități mari când există afectare cardiacă sau presarcina este crescută (FiA, embolie pulmonară, unele boli non-cardiace precum insuficiența renală)³⁹⁻⁴². Nivelul peptidului natriuretic poate crește cu vârsta, dar poate fi fals scăzut la pacienții obezi²⁶. Un nivel normal în cazul unui pacient netratat exclude o afectare cardiacă semnificativă, făcând ecocardiografia o investigație redundantă (se va căuta o cauză non-cardiacă^{39,42}). Folosirea peptidelor pentru excluderea IC este discutată pe larg în altă secțiune³⁹⁻⁵⁰.

Multe studii au examinat pragul limită pentru excluderea IC, pentru două dintre cele mai folosite peptide natriuretice, peptidul natriuretic tip B (BNP) și fracțiunea N-terminală a peptidului tip B (NT pro-BNP)⁴³⁻⁵⁰. Pragul de excludere diferă la pacienții cu debut acut sau cu agravarea simptomelor (prezentare la camera de gardă), comparativ cu cei care au debut progresiv al simptomelor.

Pentru pacienți cu debut acut sau agravare, pragul optim cut-off de excludere este 300 pg/ml pentru BNP și 100 pg/ml pentru NT-proBNP.

Într-un studiu, fracțiunea mijlocie (tip A) a peptidului natriuretic atrial (MR-proANP), cu valoare cut-off de 120 pg/ml, s-a dovedit a fi non-inferior limitelor impuse⁵¹ pentru BNP și NT-proBNP pentru prezentarea acută. În cazul pacienților cu prezentare non-acută, valoarea cut-off optimă de excludere este 125 pg/ml pentru NT-pro-BNP și 35 pg/ml pentru BNP. Sensibilitatea și specificitatea BNP și a NT-proBNP pentru diagnosticul IC sunt scăzute la pacienții non-acuți⁴³⁻⁵⁰.

3.6.5 Radiografia toracică

Radiografia toracică are o utilitate restrânsă în evaluarea diagnostică a pacienților cu suspiciune de IC. Este mai utilă pentru excluderea unei cauze pulmonare a simptomatologiei. Poate diagnostica congestie venoasă pulmonară sau edem pulmonar la un pacient cu IC. Este importat de reținut că disfuncția semnificativă a VS poate fi prezentă chiar în absența unei cardiomegalii pe radiografia toracică.

3.6.6 Teste uzuale de laborator

În plus față de biochimia standard (sodiu, potasiu, creatinină/rata filtratului glomerular estimat – eGFR) și testele hematologice (hemoglobină, hematocrit, feritină, leucite și trombocite), este utilă determinarea hormonilor tiroidieni (tireotropină) pentru că bolile tiroidiene pot mima sau agrava IC (Tabelul 6). Glicemia trebuie măsurată, diabetul nedagnosticat fiind frecvent în IC. Enzimele hepatice pot fi modificate în

Tabelul 6. Modificări frecvente ale analizelor de laborator în insuficiența cardiacă

Modificări	Cauze	Implicații clinice
Renale/insuficiență renală (creatinina >150 μmol/L/1,7 mg/dL, eGFR <60 mL/min/1,73 m ²)	Boală renală Congestie renală IECA/ARB, MRA Deshidratare AINS și alte medicamente nefrotoxice	Calculați RFG Conșiderați scăderea dozei IECA/ARB sau MRA (sau amânați titrarea dozei) Verificați nivelul de potasiu și BUN Conșiderați reducerea dozei de diuretic dacă sunt semne de deshidratare, creșterea dozei de diuretic pentru congestive Reevaluați schema terapeutică
Anemie (<13 g/dL/8,0 mmol/L la bărbați, <12 g/dL/7,4 mmol/L la femei)	Hemodiluția din IC, pierdere de fier, utilizare deficitară renală, boală renală, neoplazii	Teste suplimentare pentru diagnostic Conșiderați tratament
Hiponatremie (<135 mmol/L)	Hemodiluția din IC, eliberare AVP, diuretice (în special tiazide) și alte medicamente	Luați în considerare restricția hidrică, ajustați doza de diuretic Ultrafiltrare, antagonist de vasopresină Reevaluarea terapiei farmacologice
Hipernatremie (>150 mmol/L)	Pierdere hidrică/aport inadecvat	Monitorizați aportul Teste diagnostice
Hipopotasemie (<3,5 mmol/L)	Diuretice, hiperaldosteronism secundar	Risc aritmic Luați în considerare IECA, BRA, ARM, suplimente potasiu
Hiperpotasemie (>5,5 mmol/L)	Insuficiență renală, suplimente de potasiu, inhibitori ai sistemului renin-angiotensină-aldosteron	Oprii suplimentele de potasiu/diureticele care economisesc K Reduceți doza sau opriți IECA/BRA, ARM Monitorizați funcția renală și PH-ul urinar Risc de bradicardie sau aritmii severe
Hiperglicemie (>6,5 mmol/L/117 mg/dL)	Diabet, rezistență la insulină	Evaluați nivelul de hidratare, tratați intoleranța la glucoză
Hiperuricemie (>500 μmol/L/8,4 mg/dL)	Tratament diuretic, gută, neoplazie	Alopurinol Reduceți doza de diuretic
Albumina crescută (>45 g/L)	Deshidratare	Rehidratare
Albumina scăzută (<30 g/L)	Malnutriție, pierdere renală	Investigații suplimentare
Creșterea nivelului transaminazelor	Disfuncție hepatică Congestie hepatică Toxicitate medicamentoasă	Teste diagnostic Congestie hepatică Reevaluați schema terapeutică
Creșterea nivelului troponinelor	Necroză miocardică, ischemie prelungită, IC severă, miocardită, sepsis, insuficiență renală	Evaluați tiparul creșterii (creșterea ușoară e frecventă în IC severă) Studii de perfuzie/viabilitate Angiografie miocardică Evaluați beneficiul revascularizării
Creșterea creatin kinazei	Miopatii moștenite sau dobândite (incluzând miozitele)	Luați în considerare cardiomiopatii genetice (laminopatia, desminopatia, distrofinopatia), distrofii musculare Administrarea de statine
Anomalii ale testelor tiroidiene	Hiper-/hipotiroidism Amiodaronă	Tratați disfuncția tiroidiană Reevaluați indicația utilizării amiodaronei
Sumarul de urină	Proteinurie, glicozurie, bacteriurie	Investigații suplimentare Excludeți infecția, diabetul
International normalized ratio >3,5	Supradozajul anticoagulantului Congestie/boală hepatică Interacțiuni medicamentoase	Revizuiți schema anticoagulantă Evaluați funcția hepatică Revizuiți schema de tratament
PCR >10 mg/L, leucocitoză cu neutrofilie	Infecție, inflamație	Investigații suplimentare

IECA = inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei; BRA = blocant al receptorului angiotensinei; AVP = arginine vasopresină; BNP = peptid natriuretic tip B; BUN = produși azotați sangvini; PCR = proteină C reactivă, eGRF = rata de filtrare glomerulară estimată; IC = insuficiență cardiacă; ARM = antagonist de receptor mineralocorticoid; AINS = antiinflamator nesteroidian.

IC (fapt important, dacă se ia în considerare tratament cu amiodaronă sau warfarină). La fel de importantă ca screeningul înaintea tratamentului este monitorizarea biochimiei după inițierea blocaților de angiotensină-aldosteron în timpul titrării dozelor (vezi Secțiunea 7.2) și în monitorizarea pe termen lung, mai ales dacă apar intercurențe ce duc la pierdere de sodiu și apă (diaree și vomă) sau dacă se asociază alt medicament ce afectează homeostazia sodiului, apei sau funcției renale, ori dozele acestuia sunt modificate, ca în cazul antiinflamatoarelor nonsteroidiene (AINS) sau diuretice.

Multe teste de laborator au dovedit valoroase informații prognostice (vezi Secțiunea 6).

3.6.7 Algoritm de diagnostic al insuficienței cardiace

Un algoritm de diagnostic al IC sau al disfuncției de VS este arătat în **Figura 1**.

La pacienții care se prezintă la spital ca și urgență, cu IC suspectată și debut acut al simptomelor, este recomandată o ecografie inițială (și o ecografie imediată la pacienții în șoc sau sever compromiși hemodinamic). Dacă se poate măsura peptidul natriuretic, o valoare cut-off înaltă de excludere ar trebui folosită³⁹⁻⁵⁰. La pacienții care nu se prezintă în urgență la camera de gardă, sau la cei din ambulator, cu debut lent al simptomelor (și semnelor) sugestive de IC, se pot folosi un

ECG și măsurarea de peptid natriuretic ca mijloace de identificare a pacienților care au cea mai mare nevoie de ecocardiografie (o ecocardiografie este indicată dacă nivelul peptidului natriuretic se situează peste pragul de excludere/ECG anormal). La acești pacienți, o valoare cut-off de excludere mai mică ar trebui folosită pentru a preveni diagnosticele „fals negative” de IC³⁹⁻⁵⁰. Pacienții cu o probabilitate pre-test crescută de IC, precum cei cu istoric de infarct miocardic, pot fi referiți direct către ecocardiografie.

4. ROLUL IMAGISTICII CARDIACE ÎN EVALUAREA PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ SUSPECTATĂ SAU CONFIRMATĂ

Imagistica joacă un rol central în diagnosticul IC și în ghidarea tratamentului. Din cele câteva modalități de imagistică disponibile, ecocardiografia este metoda aleasă la pacienții cu IC suspectată, din motive de acuratețe, disponibilitate (inclusiv portabilitate), siguranță și cost²⁷⁻³⁴. Aceasta poate fi complementată cu alte modalități alese în funcție de capacitatea lor de a răspunde la întrebări clinice specifice și ținând cont de contraindicațiile și riscurile unor teste specifice (Tabelul 7)^{9,10,52-60}. Toate examenele imagistice, indiferent de tip, ar trebui să fie efectuate numai de persoane competente și cu experiență în tehnica specifică³².

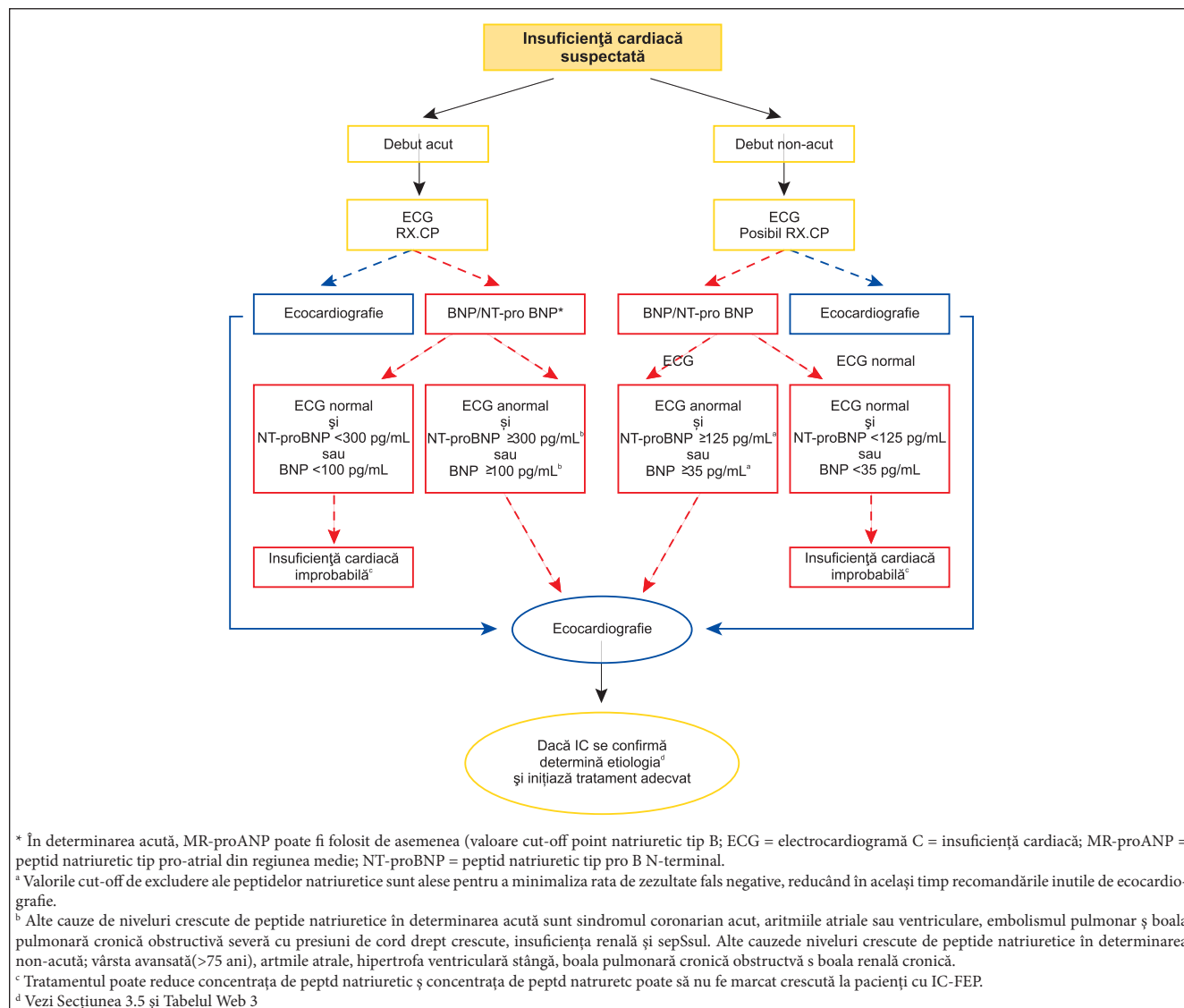


Figura 1. Algoritm de diagnostic pentru pacienții cu suspiciune de insuficiență cardiacă – arată alternative de abordare „întâi ecocardiografie” (albastră) sau „întâi peptid natriuretic” (roșu).

Tabelul 7. Posibile aplicații ale diferitelor tehnici imagistice în diagnosticul IC							
		Eco	RMC	CC	SPECT	MDCT	PET
Remodelare/disfuncție							
VS:	VTD	++	+++	++	++	++	++
	VTS	++	+++	++	++	++	++
	FE	++	+++	++	++	++	++
VD	Masa	++	+++	-	-	++	-
	VTD	++	+++	+	-	++	-
	VTS	++	+++	+	-	++	-
	FE	++	+++	+	-	++	-
Disfuncție diastolică VS		+++	+	+++	-	-	-
	Disincronie	++	+	-	+	-	-
Etiologie							
BC	Ischemie	+++ ^a	+++	+++ ^b	+++	-	+++
	Hibernare	+++ ^a	+++ ^a	-	+++	-	+++
	Cicatrice	++	+++	-	++	-	++
Valvulară	Anatomia coronariană	-	-	+++	-	+++	-
	Stenoză	+++	+	+++	-	+++ ^c	-
	Regurgitare	+++	++	++	-	-	-
Miocardită		+	+++	+++ ^d	-	-	-
Sarcoidoză		+	+++	+++ ^d	-	-	++
CMP hipertrofică:	CMH	+++	++	++	-	-	-
	Amiloidoză	++	+++	+++ ^d	-	-	-
	CMP dilatativă:						
CMP dilatativă:	Miocardită	+	+++	+++ ^d	-	-	-
	Sindroame eozinoflice	+	+++	+++ ^d	-	-	-
	Fier: hemocromatoză	+	+++	-	-	-	-
CAVD	Fier: talasemie	+	+++	-	-	-	-
		++	+++	+++ ^d	-	+	-
	CMP restrictivă:						
CMP restrictivă:	Pericardită	+++ ^e	+++ ^f	+++ ^g	-	+++ ^h	-
	Amiloidoză	++	+++	+++ ^d	-	-	-
	Fibroza endomiocardică	+	+++	+++ ^d	-	-	-
CMP neclasificate	Anderson-Fabry	+	+	-	-	-	-
	CMP - Takotsubo	++	++	+++	-	-	-
Avantajele principale							
		Disponibilitate largă Portabilitate Fără radiații Cost relativ scăzut	Imagini de bună calitate Fără radiații	Disponibilitate bună	Disponibilitate bună	Disponibilitate rezonabilă Imagini de înaltă calitate	Disponibilitate limitată Imagini de bună calitate
Dezavantajele principale							
		Fereastră eco necesară	Disponibilitate limitată Contraindicații ^k Analiză funcțională Calitatea imaginii Limitată în aritmie	Radiație Invasivă	Radiație	Radiație Calitatea imaginii limitată în aritmie	Radiație Disponibilitate limitată

Selectarea unui test în practica zilnică ar trebui să ia în considerare disponibilitatea, expertiza locală, avantaj/dezavantaje, și în cazul mai multor întrebări de adresat, ce test ar putea răspunde mai bine la câteva dintre ele.

CAVD=cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; BC= boală coronariană; CC=caterism cardiac; CMP= cardiomiopatie; RMC=rezonanță magnetică cardiacă; VTD=volum telediastolic; FE=fracție de ejeție; ESV=volum telesistolic; CMH=cardiomiopatie hipertrofică; VS= ventricul stâng; MDCT= tomografie computerizată multidetector; PET=tomografie cu emisie de pozitroni; VD=ventricul drept;SPECT=tomografie computerizată cu emisie de foton unic. almagistică de stres (dobutamină).

^a Măsurătorile rezervei fracționare de flux sau a rezervei de flux „Doppler”.

^b Inclusiv măsurătorile inelului aortic pentru implantarea valvei aortice transcateret.

^c Biopsie endomiocardică.

^d Evaluare hemodinamică (constricție).

^e Descrie activitatea bolii prin RMC de contrast îmbunătățită.

^f Calcificări.

^g Calitate bună a imaginii indiferent de habitus-ul pacientului.

^h Excelentă corecție a atenuării.

^k Corpuri metalice străine în locuri specifice (de exemplu, în ochi) și dispozitive electronice (unele stimuloare cardiace sunt compatibile RM); contraindicații relative:claustrofobia.

4.1 Ecocardiografia

Ecocardiografia este un termen utilizat aici pentru a desemna toate tehnicile de imagistică cardiacă cu ultrasunete, inclusiv ecocardiografia bidimensională/tridimensională, Doppler pulsant și continuu, Doppler

color, și Doppler tisular (IDT)^{8,27-34,61-64}. Ecocardiografia furnizează informații despre anatomia (volume, geometrie, masă) și funcția cardiacă (funcția și mișcarea pereților VS, funcția valvulară, funcția ventriculului drept, presiunea arterială pulmonară, pericardul).

4.1.1 Evaluarea disfuncției sistolice de VS.

FEVS nu este un indice al contractilității deoarece depinde de volume, presarcină, postsarcină, frecvența cardiacă și funcția valvulară, și nu este la fel ca și volumul bătaie. Volumul bătaie poate fi menținut de dilatarea de VS la un pacient cu IC-FER, în timp ce poate fi redusă la pacienții cu IC-FEP și hipertrofie concentrică de VS. FE poate fi de asemenea conservată (și volumul bătaie scăzut) la pacienții cu regurgitare mitrală semnificativă. Astfel, FE trebuie interpretată în contextul clinic.

Metodele ecocardiografice recomandate pentru măsurarea FE este metoda biplan apicală a discurilor (regula Simpson modificată)^{8,27-34,61}. Totuși, deoarece această metodă se bazează pe urmărirea precisă a marginii endocardului, folosirea unui agent de contrast pentru a contura mai bine marginea endocardului este recomandată când calitatea imaginii este suboptimală (adică <80% din marginea endocardului este vizualizat adecvat). Metodele Teichholz și Quinones de măsurare a FE prin măsuri lineare pot duce la inexactități, în particular la pacienții cu disfuncții regionale de VS; Același lucru este valabil și pentru alte tehnici de evaluare a funcției sistolice a VS-fracția de scurtare. Acestea și evaluarea vizuală a FE („din ochi”) nu sunt recomandate⁶¹. Ecocardiografia tridimensională de ca-

litate adecvată îmbunătățește și mai mult cuantificarea volumelor ventriculare și calcularea FE⁶². Indexul scorului de mișcare a peretelui VS poate fi o alternativă acceptabilă la FE, dar nu este larg folosită. Alți indici ai funcției sistolice a VS includ excursia sistolică a planului AV, velocitățile sistolice Doppler tisular și măsurătorile de deformare (strain și strain rate). Imagistica de deformare este mai sensibilă decât FE în detectarea schimbărilor minore ale funcției sistolice a VS. Oricum, probleme de reproductibilitate și standardizare limitează în prezent folosirea clinică de rutină a imagisticii de deformare. Volumul bătaie și debitul cardiac pot fi de asemenea calculate prin măsurarea integralei viteză timp la nivelul tractului de ejeție al VS. Cele mai comune anomalii ecocardiografice văzute la pacienții cu IC și semnificația lor clinică sunt prezentate în **Tabelul 8**.

4.1.2 Evaluarea disfuncției diastolice a ventriculului stâng.

Disfuncția diastolică de VS se presupune a fi anomalia fiziopatologică de bază a IC-FEP, și astfel, identificarea ei este fundamentală pentru diagnosticul acestui tip de IC (**Tabelul 9**)^{7,8,27-34,63,64}. Indicii ecocardiografici Doppler diastolici, măsurați de obicei la pacienții cu IC, sunt arătați în **Tabelul 9**. De notat, valorile normale

Tabelul 8. Anomalii ecocardiografice comune la pacienții cu insuficiență cardiacă

Măsurare	Anomalie	Implicare clinică
Parametri referitori la funcția sistolică		
Fracția de ejeție VS	Redusă (<50%)	Disfuncție sistolică globală VS
Fracția de scurtare VS	Redusă (<25%)	Disfuncție sistolică radială VS
Funcția regională VS	Hipokinezie, akinezie, diskinezie	Infarct/ischemie miocardică) Cardiomiopatie, miocardită
Dimensiune telediastolică VS	Crescută (diametru >60 mm, >32 mm/m ² , volum >97 mL/m ²)	IC probabil prin suprasarcină de volum
Dimensiunea telesistolică VS	Crescută (diametru >45 mm/>25 mm/m ² , volum >43 mL/m ²)	IC probabil prin suprasarcină de volum
Integrala viteză-timp în TEVS	Redusă (<15 cm)	Volum bătaie redus al VS
Parametri referitori la funcția diastolică		
Parametrii disfuncției diastolice de VS	Anomalii ale pattern-ului de umplere mitral, velocități tisulare (e') sau raportul E/e'	Indică gradul disfuncției diastolice VS și sugerează nivelul presiunii de umplere
Indice de volum al atrului stâng	Crescut (volum >34 mL/m ²)	Presiune de umplere VS crescută (trecut sau prezent) Boală valvulară mitrală
Indice de masă al VS	Crescut: >95 g/m ² la femei și >115 g/m ² la bărbați	Hipertensiune, stenoza aortică, cardiomiopatie hipertrofică
Parametri referitori la funcția valvulară		
Structura și funcția valvulară	Stenoza sau regurgitare valvulară (în special stenoza aortică și regurgitarea mitrală)	Poate fi cauza IC sau un factor agravant sau rezultatul IC (regurgitarea mitrală secundară) Stabilește severitatea disfuncției și consecințele hemodinamice Consideră chirurgie
Alți parametri		
Funcția VD (de ex. TAPSE)	Redusă (TAPSE <16 mm)	Disfuncție sistolică VD
Velocitate maximă de RT	Crescută (>3,4 m/s)	Presiune de umplere VD crescută
Presiune arterială pulmonară sistolică	Crescută (>50 mmHg)	Probabil hipertensiune pulmonară
Vena cavă inferioară	Dilatată, fără colaps respirator	Presiune atrială dreaptă crescută Disfuncție de VD, supraîncărcare de volum Posibil hipertensiune pulmonară
Pericard	Efuziune, hemopericard, calcificări	Consideră tamponadă, tumori maligne, boli sistemice, pericardită acută sau cronică, pericardită constrictivă

E/e' = raportul dintre unda E de umplere mitrală și unda e' din Doppler tisular; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventricul stâng; VD = ventricul drept; TAPSE = Excursia Sistolică a Planului Inelului Tricuspidian; RT = regurgitare tricuspidiană.

Tabelul 9. Măsurătorile ecocardiografice comune ale disfuncției diastolice de VS la pacienții cu IC

Măsurătoare	Anomalie	Implicații clinice
e'	Scăzută (<8 cm/s septal, <10 cm/s lateral, sau <9 cm/s mediu)	Relaxare întârziată VS
Raportul E/e'	Înalt (>15)	Presiune de umplere VS crescută
	Scăzut (<8)	Presiune de umplere VS normală
	Intermediar (8-15)	Zona gri (parametri adiționali necesari)
Raportul E/A al fluxului transmitral	„Restrictiv” (>2)	Presiune de umplere VS crescută
		Supraîncărcare de volum
	„Relaxare întârziată” (<1)	Relaxare întârziată VS
		Presiune de umplere VS normală
	Normal (1-2)	Neconcludent (poate fi „pseudonormal”)
Fluxul transmitral în timpul manevrei Valsalva	Schimbarea pattern-ului de la „pseudonormal” la „relaxare întârziată” (cu o scădere a raportului E/A $\geq 0,5$)	Presiune de umplere VS crescută (demascată prin Valsalva)
Durata (A pulm-A mitral)	>30 ms	Presiune de umplere VS crescută

A pulm-A mitral=diferența de timp dintre durata unei A a fluxului venos pulmonar și durata unei A a fluxului transmitral; E/A=raportul dintre unda precoce și cea tardivă a fluxului transmitral diastolic; e' =velocitatea diastolică precoce a inelului mitral; E/e' = raportul dintre unda E de umplere mitrală și unda e' din Doppler tisular; IC=insuficiență cardiacă; VS= ventriculul stâng.
^a Există diferite valori cut-off în diferite documente de consens⁶³, pentru valorile cut-off menționate în acest tabel atât e' septal, cât și mediu pot fi folosite.
^b Foarte variabil și nepotrivit pentru diagnostic de unul singur; depinde în mare măsură de condițiile de încălzire; există valori normale corectate în funcție de vârstă.

pentru indicii ecocardiografici funcționali ai disfuncției diastolice de VS pot fi, de asemenea, dependenți de vârstă, frecvența cardiacă și dimensiunea corporală^{63,64}. În mod important, un singur parametru ecocardiografic nu este suficient de exact și reproductibil pentru a fi folosit în mod izolat pentru diagnosticarea disfuncției diastolice de VS. De aceea, o examinare ecocardiografică globală incluzând toate datele relevante bidimensionale și Doppler este recomandată^{8,63,64}. Aceasta ar trebui să includă evaluarea atât a anomaliiilor structurale (hipertrofia de VS, dilatarea de AS), cât și funcționale (**Tabelul 1**). Velocitățile miocardice diastolice precoce (e') derivate din imagistica Doppler tisular, măsurate la nivelul inelului mitral, permit evaluarea relaxării miocardice. Un e' normal (>8 cm/s septal, >10 cm/s lateral, sau >9 cm/s în medie, măsurate folosind TDI pulsant) este foarte neobișnuită la un pacient cu IC. Raportul E/e' se corelează cu presiunea de umplere a VS^{63,64} (**Tabelul 9**). Astfel, evidența ecocardiografică a disfuncției diastolice de VS poate consta dintr-un e' redus (e' mediu <9 cm/s) sau o creștere a raportului E/e' (>15), sau o combinație a acestor parametri (**Tabelul 9**). Prezența a cel puțin două măsurători anormale și/sau a FA crește probabilitatea de diagnostic.

4.2 Ecocardiografia transesofagiană

Ecografia transesofagiană (ETE) nu este necesară în evaluarea de rutină de diagnosticare, cu excepția cazului în care fereastra ecografică transtoracică este inadecvată (de exemplu, datorită obezitității, bolii pulmonare cronice, a pacienților ventilați) și o modalitate alternativă (imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă – RMC nu este disponibilă sau aplicabilă).

ETE este, cu toate acestea, valoroasă la pacienții cu boală complexă valvulară (în special boala mitrală și

valve protetice), endocardită suspectată, și la pacienți selectați cu boală cardiacă congenitală. ETE este de asemenea folosită pentru verificarea prezenței de trombi la nivel auricular la pacienții cu FA.

4.3 Ecocardiografia de stres

Ecocardiografia de stres de efort sau farmacologic poate fi folosită pentru a identifica prezența și gradul de inducere al ischemiei și pentru a determina dacă miocardul non-contractil este viabil (vezi Secțiunea 13)³⁴. Această tehnică poate fi de asemenea utilă în evaluarea pacienților cu suspiciune de stenoza aortică severă, FE redusă, și gradient transvalvular mic (vezi Secțiunea 13,3,1). Testarea diastolică de stres este o procedură în curs de dezvoltare pentru a identifica IC-FEP la pacienții cu simptome de IC în timpul activității fizice, cu FE normală și parametri neconcludenți ai funcției diastolice în repaus⁶³.

4.4 Rezonanța magnetică cardiacă

RMC este o tehnică non-invazivă care oferă majoritatea informațiilor anatomice și funcționale disponibile la ecocardiografie, incluzând evaluarea ischemiei și a viabilității, precum și evaluări suplimentare^{52,57,65}. RMC este considerată „standardul de aur” în ceea ce privește precizia și reproductibilitatea volumelor, maselor și mișcarea pereților. Deoarece RMC oferă calitate bună a imaginii la majoritatea pacienților, aceasta este cea mai eficientă modalitate alternativă imagistică la pacienții cu studii ecocardiografice non-diagnostice.

RMC este deosebit de importantă în identificarea afecțiunilor inflamatorii și infiltrative, și în estimarea prognosticului la pacienții cu acestea (**Tabelul 7**)⁶⁵. RMC este de asemenea utilă în munca pacienților cu suspiciune de cardiomiopatie, aritmii, suspiciune de tumori cardiace (sau implicare cardiacă tumorală), sau

boli pericardice, și este metoda imagistică de ales la pacienții cu boli cardiace congenitale complexe⁶⁶.

Limitările includ lipsa disponibilității, imposibilitatea scanării pacienților cu anumite implanturi metalice (incluzând multe dispozitive cardiace, dar nu toate), și costul. De asemenea, acuratețea analizelor funcționale este limitată la pacienții cu aritmii atriale. Unii pacienți nu pot tolera procedura, adesea datorită claustrofobiei. Chelatorii liniari de gadolinium sunt contraindicați la persoanele cu GFR <30 ml/min/m deoarece produc afecțiunea rară, cunoscută sub numele de fibroză sistemică nefrogenică (aceasta poate fi mai puțin îngrijorătoare cu noii chelatori macrociclici de gadolinium).

4.5 Tomografia computerizată cu emisie de foton unic și ventriculografia cu radionuclizi

Tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) poate fi folosită în evaluarea ischemiei și viabilității în caz de BC suspectată, și oferă informații prognostice cât și diagnostice (**Tabelul 7**)⁵⁴. Gated SPECT poate genera de asemenea informații despre funcția și volumele ventriculare, dar expune pacientul la radiații ionizante.

4.6 Imagistică prin tomografie cu emisie de pozitroni

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) (singură sau cu tomografie computerizată – CT) poate fi folosită pentru evaluarea ischemiei și viabilității, dar radiotraserii (13 N-amoniac sau 15 O-apă) necesită un ciclotron disponibil^{58,60,69}. Rubid-iul este un traser alternativ pentru testarea ischemiei cu PET, ce poate fi produs local la preț relativ scăzut (**Tabelul 7**). Lipsa disponibilității, expunerea la radiații, și costul sunt principalele limitări.

4.7 Angiografia coronariană

Angiografia coronariană ar trebui considerată la pacienții cu angină pectorală sau istoric de stop cardiac, dacă pacientul este de altfel potrivit pentru revascularizare coronariană. Angiografia ar trebui de asemenea considerată la pacienții cu evidență de ischemie miocardică reversibilă la testele non-invazive, în special dacă FE este redusă (deoarece intervenția chirurgicală de by-pass coronarian poate fi benefică) (Secțiunea 3). Evaluarea non-invazivă a viabilității miocardice poate fi efectuată înainte de angiografie, după cum unele date observaționale arată că angiografia coronariană poate avea un beneficiu restrâns, eventual nul, și poate conferi un risc considerabil în absența unei viabilități semnificative. În cazurile în care informațiile despre ischemie lipsesc, rezerva fracționară de flux dă informații despre relevanța hemodinamică a leziunilor.

Angiografia coronariană poate fi necesară, în urgență, la pacienți selectați cu IC acută (ICA) (șoc sau edem pulmonar acut), în particular la cei cu sindrom coronarian acut asociat (vezi Secțiunea (2,7,1 și ghidurile de revascularizare). Angiografia coronariană poate fi de asemenea indicată la pacienții cu boli valvulare, când corectarea chirurgicală este planificată.

4.8 Tomografia cardiacă computerizată

Principala utilizare a CT-ului la pacienții cu IC este ca modalitate non-invazivă de a vizualiza anatomia coronariană⁵⁹. Raportul risc-beneficiu al acestei proceduri ar trebui luat în considerare după cum am discutat mai sus, în cadrul angiografiei coronariene (Secțiunea 4.7).

5. ALTE INVESTIGAȚII

5.1 Cateterizarea cardiacă și biopsia endomiocardică

La pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie restrictivă sau restrictivă, cateterizarea cardiacă folosită în combinație cu alte tehnici imagistice non-invazive poate ajuta la stabilirea diagnosticului corect (**Tabelul 7**). La pacienții cu suspiciune de miocardită și boli infiltrative (de exemplu, amiloidoză, vezi **Tabelul 7**), biopsia endomiocardică poate fi necesară pentru confirmarea diagnosticului. Utilizarea acestei proceduri este descrisă în detaliu în alte ghiduri⁷².

5.2 Test de efort

Testul de efort permite evaluarea obiectivă a capacității de efort și a simptomelor apărute la efort, ca dispneea și fatigabilitatea⁷³. Testul de mers de 6 minute și o varietate de alte protocoale pentru bandă rulantă și bicicletă sunt disponibile. Analiza schimburilor gazoase ajută la diferențierea între cauzele cardiace și cele respiratorii de dispnee, arată dacă pragul anaerob a fost atins și oferă informații prognostice (vârful consumului de oxigen este frecvent măsurat ca parte a evaluării la candidații pentru transplant cardiac). O capacitate de efort normală la un pacient care nu primește tratament eficient exclude diagnosticul de IC simptomatică, deși există o corelație slabă între capacitatea de efort și măsurătorile hemodinamice de repaus, inclusiv FE.

5.3 Testul genetic

Noul rol al testului genetic în cardiomiopatia dilatativă și hipertrofică idiopatică este descris în detaliu în altă parte¹⁶. În prezent, acesta este recomandat la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și bloc AV sau cu istoric familial de moarte subită cardiacă, deoarece un cardiodefibrilator implantabil (ICD) profilactic poate fi indicat.

5.4 Monitorizarea ambulatorie electrocardiografică

Monitorizarea ambulatorie ECG este valoroasă pentru evaluarea pacienților cu simptome sugestive de aritmie sau bradicardie (palpitații sau sincopă) și pentru monitorizarea controlului ratei ventriculare la pacienții cu FA. Este utilă pentru identificarea tipului, frecvenței și duratei aritmiei atriale și ventriculare, episoadelor silențioase de ischemie și bradicardie și tulburărilor de conducere care pot cauza sau exacerba IC.

6. PROGNOSTIC

Multe variabile dețin informație prognostică (**Tabelul 10**), cu toate că multe dintre acestea pot fi obținute din date disponibile cum ar fi: vârstă, etiologie, clasă NYHA, FE, co-morbidități (disfuncție renală, diabet, anemie, hiperuricemie) concentrația plasmatică a peptidului natriuretic⁷⁴⁻⁸⁰. Evident, aceste variabile se schimbă cu timpul, ca și prognosticul. Evaluarea prognosticului este importantă mai ales în consilierea pacienților cu privire la un dispozitiv sau o intervenție chirurgicală (inclusiv transplant) și în planificarea îngrijirii situațiilor terminale cu pacienții, familia și îngrijitorii acestora.

7. TAMENTUL FARMACOLOGIC AL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU FE REDUSĂ (INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ SISTOLICĂ)

7.1 Obiective în managementul insuficienței cardiace

Obiectivele tratamentului pacienților cu IC stabilită sunt: reducerea simptomelor și semnelor (de exemplu, edeme), prevenirea spitalizărilor și creșterea supraviețuirii. Deși, în trecut, studiile clinice se axau pe mortalitate, este recunoscut în prezent că prevenția spitalizării pentru IC este importantă atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul de sănătate⁸¹.

Scăderea ratelor de mortalitate și spitalizare reflectă capacitatea tratamentului eficient de întârziere și prevenție a progresiei și exacerbării IC. Aceasta este frecvent acompaniată de regresia remodelării VS și o reducere a concentrației peptidului natriuretic circulant^{82,83}.

Ameliorarea simptomelor, îmbunătățirea calității vieții și creșterea capacității funcționale sunt de asemenea foarte importante pentru pacienți, dar acestea nu au fost scopurile principale urmărite în majoritatea studiilor⁸⁴ fiindcă sunt cuantificabile și anumite tratamente care erau menite să îmbunătățească aceste aspecte au scăzut de asemenea supraviețuirea^{85,86}. Totuși, anumite

terapii farmacologice și TRC îmbunătățesc aceste aspecte și scad mortalitatea și spitalizarea.

Figura 2 arată o strategie de tratament pentru utilizarea medicamentelor (și dispozitivelor) la pacienți cu IC-FER; recomandările pentru fiecare tratament sunt sumarizate dedesubt. Trei antagoniști neuroumoral – un IECA (sau blocant al receptori de angiotensină – BRA), un beta-blocant, și un ARM – sunt fundamentali importanți în modificarea evoluției IC sistolice și ar trebui cel puțin luați în considerare la fiecare pacient. Acești antagoniști sunt de obicei utilizați în combinație cu un diuretic, pentru ameliorarea simptomelor și semnelor de congestie. Următorul text sumarizează datele care susțin recomandările din această secțiune, în **Tabelul 11-13** și în **Figura 2**. Dozele recomandate ale acestor medicamente sunt date în **Tabelul 14**. Recomandările din Secțiunea 7.4 sumarizează medicamentele care trebuie evitate la pacienții cu IC-FER.

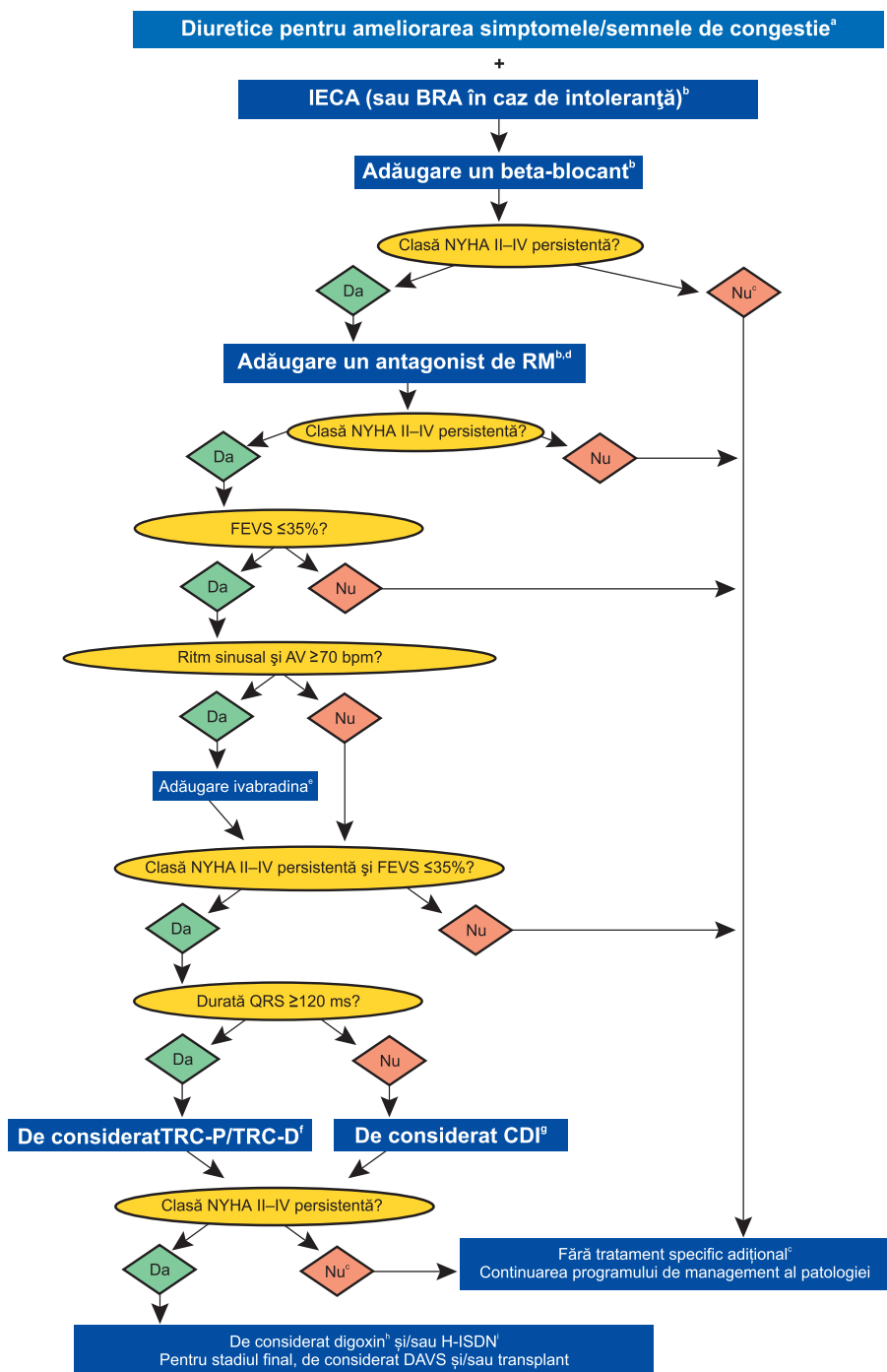
7.2 Tratamente recomandate potențial la toți pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică

7.2.1 Inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei și beta -blocante

Studiile pivotante cu beta-blocante au fost efectuate pe pacienți cu simptome constante și o FE redusă persistent, în ciuda tratamentului cu un IECA și, în majoritatea cazurilor, un diuretic. În ciuda acestui fapt, există consens că aceste tratamente sunt complementare și că un beta-blocant și un IECA ar trebui inițiate de îndată ce a fost diagnosticată IC-FER. Aceasta deoarece IECA au un efect modest pe remodelarea VS, în timp ce beta-blocantele duc frecvent la o îmbunătățire substanțială a FE. Mai mult decât atât, beta-blocantele sunt anti-ischemice, sunt probabil mai eficiente în reducerea riscului de moarte subită cardiacă, și duc la o reducere precoce și importantă a mortalității totale.

Evidențe cheie ce susțin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei

- Două trialuri cheie controlate randomizate (*Co-operative North Scandinavian Enalapril Survival Study* – CONSENSUS⁸⁷ – și *Studies of Left Ventricular Dysfunction* – SOLVD-Treatment⁸⁸ – au desemnat ~2800 de pacienți cu IC simptomatică ușoară până la severă, să primească placebo sau enalapril. Majoritatea primeau, de asemenea, un diuretic și digoxin, dar <10% din pacienții din fiecare trial erau tratați cu un beta-blocant. În CONSENSUS, care a înrolat pacienți cu IC severă, 53% din pacienți au fost tratați cu spironolactonă.



IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA=blocanții receptorilor de angiotensină; TRC-D=terapie de resincronizare cardiac-defibrilator, TRC-P=terapie de resincronizare-pacemaker; H-ISDN=hydalazine și isosorbiddinitrat; AV=alura ventriculară; CDI=defibrilator cardiac implantabil; BRS=bloc de ramură stângă; DAVS=dispozitive de asistare ventriculară stângă; FEVS=fracția de ejeție a ventriculului stâng; antagoniști MR=antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi; NYHA=New York Heart Association.

^a Diureticele pot fi folosite la nevoie pentru ameliorarea semnelor și simptomelor de congestive (vezi Secțiunea 7.5) dar nu s-a demonstrat scăderea spitalizărilor sau mortalității.
^b Trebuie tratați până la dozele dovedite eficiente sau dozele maxim tolerate mai mici decât dozele dovedite eficiente.

^c Pacienții asimptomatici cu FEVS ≤ 35% și istoric de infarct miocardic trebuie considerați pentru DCI.

^d Dacă antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerate, un BRA poate fi adăugat la IECA ca alternativă.

^e Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat ivabradina pentru utilizare la pacienți cu frecvență cardiac ≥ 75 bpm. Poate fi de asemenea considerată la pacienți cu contraindicații pentru betablocant sau intoleranță la betablocanți.

^f Vezi Secțiunea 9.2 pentru detalii – indicația diferă în funcție de ritmul cardiac, clasa NYHA, durata QRS, morfologia QRS și FEVS.

^g Nu este indicat în clasa NYHA IV.

^h Digoxinul poate fi utilizat precoce pentru controlul ratei ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială – de obicei în combinație cu un beta-blocant.

ⁱ Combinația de hydalazine cu isosorbiddinitrat poate de asemenea să fie considerate precoce la pacienții cu intoleranță la IECA sau BRA.

Figura 2. Opțiuni de tratament pentru pacienți cu insuficiență cardiac sistolică cronică (clasă funcțională NYHA II-IV).

Tratamente farmacologice potențial indicate la toți pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică simptomatică (clasă funcțională NYHA II-IV)

- Ambele TCR au arătat că tratamentul cu IECA reduce mortalitatea/reducerea riscului relativ (RRR) cu 27% în CONSENSUS și cu 16% în SOLVD-Treatment. În SOLVD-Treatment a existat de asemenea un RRR de 26% în spitalizarea pentru insuficiență cardiacă. Aceste beneficii au fost adiționale acelora obținute cu tratament convențional la acel moment (de exemplu, un diuretic, digoxin și spironolactonă).

Tratamente farmacologice potențial indicate la toți pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică simptomatică (clasă funcțională NYHA II-IV)			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Un IECA este recomandat, adăugat unui beta-blocant, la toți pacienții cu FE ₂ ≤ 40% pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a riscului de deces prematur.	I	A	87-91
Un beta-blocant este recomandat, adăugat unui IECA (sau BRA dacă IECA nu este tolerat), la toți pacienții cu FE ₂ ≤ 40% pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a riscului de deces prematur.	I	A	92-98
Un AMR este recomandat la toți pacienții cu simptome persistente (clasă NYHA II-IV) și FE ₂ ≤ 35%, în ciuda tratamentului cu un IECA (sau un BRA dacă IECA nu este tolerat) și un beta-blocant, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și de deces prematur.	I	A	99,100
IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorilor de angiotensină; FE = fracție de ejeție; AMR = antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi; NYHA = New York Heart Association. ^a Clasă de recomandare ^b Nivel de evidență ^c Referințe			

- Reducerea riscului absolut (RRA) de mortalitate la pacienții cu IC ușoară sau moderată (SOLVD-Treatment) a fost de 4,5% echivalent pentru un număr necesar de tratat (NNT) de 22 pentru amânarea unui deces (pe o durată medie de 41 de luni). Valorile echivalente pe IC severă (CONSENSUS) au fost de 14,6% pentru RRA și 7 pentru NNT (pe o durată medie de 6 luni).
- Aceste rezultate sunt susținute de o meta-analiză a mai multor trialuri randomizate, mici, pe termen scurt, placebo-controlate (TCR), care arată o reducere clară a mortalității în primele 3 luni⁸⁹. Aceste TCR-uri arată de asemenea că IECA ameliorează simptomele, toleranța la efort, calitatea vieții și performanțele fizice.
- Susținere adițională pentru utilizare IECA vine dintr-un TCR la pacienți cu FE scăzută, dar fără simptome de IC (disfuncție sistolică VS asimptomatică) și trei mari trialuri (5 966 pacienți în total) randomizate placebo-controlate la pacienți cu IC, disfuncție sistolică VS, sau ambele, după

infarct miocardic acut⁹¹. În trialul SOLVD-Prevention (care a randomizat 4 228 de pacienți cu disfuncție sistolică VS asimptomatică), RRR a fost de 20% pentru decese sau spitalizare pentru IC. În trialurile de infarct miocardic care au utilizat captopril (*Survival and Ventricular Enlargement* – SAVE), ramipril (*Acute Infarction Ramipril Efficacy* – AIRE) și trandolapril (*TRANdolapril Cardiac Evaluation* – TRACE), RRR a fost de 26% pentru decese și de 27% pentru decese sau spitalizare pentru IC¹⁰¹.

- IECA poate determina ocazional agravarea funcției renale, hiperpotasemie, hipotensiune simptomatică, tuse și rareori angioedem. Un IECA trebuie utilizat doar la pacienți cu funcție renală adecvată (creatinină <221 umol/L sau <2,5 mg/dL sau eGFR >30 L/ min/1,73 m²) și un nivel al potasiului seric normal (**Tabelul 11**).

Sfaturi practice pentru utilizarea IECA sunt date în **Tabelul 11**.

Evidențe cheie ce susțin utilizarea beta-blocantelor

- Mai multe TCR-uri au fost realizate cu beta-blocante decât cu IECA la pacienții cu IC.
- Trei trialuri cheie – *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II* (CIBIS II), *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival* (COPERNICUS) și *Metoprolol CR/ XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure* (MERIT-HF) – au randomizat aproape 9 000 de pacienți cu IC simptomatică ușoară până la severă pentru a primi placebo sau un betablocant (bisoprolol, carvedilol sau metoprolol CR/XL)⁹²⁻⁹⁶. Mai mult de 90% din pacienți primeau un IECA sau BRA.
- Fiecare dintre aceste trei trialuri au arătat că tratamentul cu beta-blocant reduce mortalitatea (RRR ~34% în fiecare trial) și spitalizarea pentru IC (RRR 28-36%) în primul an de la începerea tratamentului. A existat de asemenea o îmbunătățire în bunăstarea raportată de pacient în COPERNICUS și MERIT-HF. Aceste beneficii au fost adiționale acelora obținute cu tratament convențional, inclusiv un IECA.
- RRA în mortalitate (la un an de la tratament) la pacienți cu IC ușoară până la moderată (CIBIS II și MERIT-HF combinate) a fost de 4,3%, echivalentul unui NNT (pentru 1 an pentru amânarea unui deces) de 23. Valorile echivalente pentru IC severă (COPERNICUS) au fost RRA de 7,1% și NNT de 14.

- Aceste rezultate au fost obținute de alt TCR placebo controlat – *Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heartfailure* (SENIORS) – pe 2 128 de pacienți vârstnici (>70 ani), dintre care 36% aveau FEVS >35%. Tratamentul cu nebivolol a dus la un RRR de 14% pentru end point-ul primar compozit de deces sau spitalizare din cauză cardiovasculară, dar nu a redus mortalitatea⁹⁷.
- Rezultatele acestor trialuri au fost de asemenea susținute de un program precedent de studii cu carvedilol (US carvedilol studies), o meta-analiză a altor trialuri mici cu betablocante și un TCR placebo controlat pe 1 959 de pacienți cu VEFS <40% post- infarct miocardic acut în care RRR de mortalitate cu carvedilol a fost 23% pe o perioadă de 1,3 ani de urmărire⁹⁸. Un TCR mare –Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) – cu bucindolol, un beta-blocant cu proprietăți agoniste parțiale nu a arătat o reducere semnificativă a mortalității, cu toate că rezultatele au fost, în general, asemănătoare cu studiile de mai sus¹⁰³.
- Alt TCR (*Carvedilol or Metoprolol European Trial* – COMET) a arătat că carvedilolul crește supraviețuirea în comparație cu metoprololul tartrat cu durată scurtă de acțiune (diferit de forma succinat cu durată lungă de acțiune folosită în MERIT-HF)¹⁰⁴.
- Beta-blocantele trebuie inițiate la pacienți stabili și utilizate cu precauție la pacienți recent decompensați (inițiate la acești pacienți doar în spital). Pacienții recent decompensați au fost totuși inițiați în siguranță pe tratament cu beta-blocant în COPERNICUS¹⁰⁵.
- Continuarea tratamentului cu beta-blocant în timpul unui episod de decompensare a fost arătat ca fiind sigur într-un TCR, deși reducerea dozei poate fi necesară¹⁰⁶. Întreruperea temporară este recomandată la pacienții cu șoc sau hipoperfuzie severă. Reinițierea tratamentului trebuie încercată înainte de externare.

Sfaturi practice pentru utilizarea beta-blocanților sunt date în **Tabelul 12**¹⁰².

7.2.2 Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoid/aldosteron

Spironolactona și eplerenona blochează receptorii care leagă aldosteronul și alți corticoizi, și sunt cel mai bine caracterizați ca AMR. Deși pacienții din *Eplerenone*

in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF)¹⁰⁰ erau nevoiți să aibă risc adițional crescut (spitalizare recentă de cauză cardiovasculară sau concentrație crescută a peptidului natriuretic), beneficiul AMR se exindea probabil la toți pacienții cu IC sistolică, mai ales că cele două TCR-uri pe IC cronică sunt susținute de un TCR adițional la pacienți cu infarct miocardic acut^{99,100,107}.

Evidențe cheie ce susțin utilizarea antagoniștilor receptorilor de mineralocorticoizi

- *Trialul Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES)⁹⁹ a fost realizat cu spironolactonă la pacienții cu IC severă.
- În RALES, 1 663 de pacienți cu FE <35% și în clasă funcțională NYHA III (care fuseseră în clasă IV în ultimele 6 luni) au fost randomizați să primească placebo sau spironolactonă 25-50 mg o dată pe zi, adițional tratamentului convențional. În momentul desfășurării acestui trial, beta-blocantele nu erau folosite pe scară largă pentru tratamentul IC, și doar 11% au primit un beta-blocant.
- Tratamentul cu spironolactonă a dus la un RRR de deces de 30% și un RRR de spitalizare pentru IC de 35%, pentru o medie de 2 ani de la începerea tratamentului. Aceste beneficii au fost adiționale celor obținute cu tratament convențional, inclusiv un IECA.
- RRA de mortalitate (după tratament mediu pe 2 ani) la pacienți cu IC severă a fost de 11,4%, echivalent unui NNT (pe 2 ani pentru amânarea unui deces) de 9.
- Mai recent, trialul EMPHASIS-HF¹⁰⁰ a fost realizat pe pacienți cu IC sistolică și simptome ușoare.
- În EMPHASIS-HF au fost înrolați 2 737 de pacienți cu vârstă >55 ani, cu clasă funcțională NYHA II și o FE <30% (<35% dacă durata QRS >130 ms). Pacienții trebuiau să aibă fie istoric de spitalizare din cauză cardiovasculară, în ultimele 6 luni, fie o creștere a concentrației plasmatice de peptid natriuretic și să fie tratați cu un IECA, BRA, sau amândouă, și un betablocant.
- Tratamentul cu eplerenonă (până la 50 mg/zi) a dus la un RRR de 37% în decesul din cauză cardiovasculară sau spitalizarea pentru IC. Au fost de asemenea înregistrate scăderi în rata decesului din orice cauză (24%), decesul din cauză cardiovasculară (24%) spitalizări din orice cauză

(23%) și spitalizări pentru IC (42%). Aceste beneficii au fost obținute în decursul a 21 de luni de la inițierea tratamentului și au fost adiționale celor obținute cu tratament convențional, inclusiv un IECA și un beta-blocant.

Tabelul 14. Doze dovedite eficiente pentru medicamente ce modifică evoluția bolii, utilizate în trialuri cheie de insuficiență cardiacă (sau infarct miocardic)

	Doză inițială (mg)	Doză țintă (mg)
IECA		
Captopril ^a	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2.5 b.i.d.	10-20 b.i.d.
Lisinopril ^b	2.5-5.0 o.d.	20-35 o.d.
Ramipril	2.5 o.d.	5 b.i.d.
Trandolapria	0.5 o.d.	4 o.d.
Beta-blocanți		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25-50 b.i.d.
Metoprolol succinat (CR/XL)	12.5/25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^c	1.25 o.d.	10 o.d.
BRA		
Candesartan	4 or 8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan ^{ac}	50 o.d.	150 o.d.
ARM		
Eplerenon ^a	25 o.d.	50 o.d.
Spironolacton ^a	25 o.d.	25-50 o.d.

IECA = inhibitori de enzimă de conversie; BRA = blocanți ai receptorilor de angiotensină; b.i.d. = bis in die (de două ori pe zi); ARM = antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi; o.d. = omni die (o dată pe zi); t.i.d. = ter in die (de trei ori pe zi).

^a Indică un IECA acolo unde doza țintă este derivată din trialuri post-infarct miocardic

^b Indică medicamente la care o doză mai mare a fost dovedită că reduce mortalitatea-morbiditatea în comparație cu o doză mai mică a aceluiași medicament, dar nu există trialuri randomizate placebo-controlate semnificative, și doza optimă este incertă

^c Indică un tratament care nu s-a dovedit că reduce mortalitatea totală sau de cauză cardiovasculară la pacienți cu IC sau post-infarct miocardic (sau care sunt non-inferioare unui tratament cu acele doze).

- RRA în end-pointul primar compozit de mortalitate-morbiditate la pacienții cu simptome ușoare a fost de 7,7%, echivalent cu un NNT (pentru o medie de 21 de luni pentru prevenirea unui eveniment) de 13. RRA de mortalitate a fost de 3%, echivalent cu un NNT de 33.
- Aceste rezultate sunt susținute de un alt TCR – *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHE-SUS) –, care a înrolat 6 632 de pacienți la 3-14 zile post-infarct miocardic acut cu o FE <40% și IC sau diabet¹⁰⁷. Pacienții au fost randomizați să primească fie placebo, fie eplerenonă, 25-50 mg o dată pe zi, adăugat la tratamentul convențional incluzând un IECA/BRA (87%) și un beta-blocant (75%). Tratamentul cu eplerenonă a dus la un RRR de deces de 15%.
- Spironolactona și eplerenona pot cauza hiperpotasemie și agravarea funcției renale, evenimente

care au fost rare în aceste TCR-uri, dar pot să apară mai frecvent în practica clinică curentă, mai ales la pacienții vârstnici. Ambele trebuie utilizate doar la pacienți cu funcție renală adecvată concentrației normale a potasiului seric. Dacă oricare dintre acestea este folosită, monitorizarea periodică a ionogramei și a funcției renale este mandatorie.

- Spironolactona poate, de asemenea, cauza disconfort la nivelul sânilor și creștere de volum la bărbați (10% în comparație cu 1% cu placebo, în RALES)⁹⁹, acest efect advers este rar pentru eplerenonă.

Sfaturi practice pentru utilizarea ARM sunt date în **Tabelul 13**¹⁰².

7.2.3. Alte terapii recomandate în cazul pacienților cu IC cu funcție sistolică deprimată

Această secțiune descrie alte metode de tratament care sunt valoroase la pacienți cu IC sistolică. Acestea nu au fost clar dovedite că reduc mortalitatea din orice cauză – sau în cazul hidralazinei și isosorbid dinitrat (H-ISDN) aceasta a fost clar dovedită doar la pacienți afro-americieni. Majoritatea acestor medicamente au arătat beneficii convingătoare în ceea ce privește reducerea simptomelor, spitalizarea pentru IC, sau ambele, și sunt utile ca alternative sau tratament adițional la pacienții cu IC.

7.2.4. Blocanții receptorilor de angiotensină

BRA rămân recomandați ca alternativă la pacienți intoleranți la IECA^{109,109}. Totuși, BRA nu mai reprezintă prima linie de tratament recomandat la pacienți cu IC și o FE <40%, care rămân simptomatici în ciuda tratamentului optim cu IECA sau beta-blocant. Aceasta deoarece în EMPHASIS-HF, eplerenona a dus la o reducere mai importantă în morbiditate-mortalitate decât cea observată în trialurile discutate mai jos, cu BRA adăugați, și deoarece în Randomized Aldactone Evaluation Studz (RALES) și în EMPHASIS-HF, tratamentul cu ARM a scăzut mortalitatea din orice cauză, în timp ce tratamentul cu BRA adăugați, nu.

Evidențe cheie

- Două TCR-uri cheie placebo-controlate – *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) și *CHARM-Added* – au randomizat ~7 600 de pacienți cu IC simptomatică ușoară până la severă să primească placebo sau BRA (valsartan și candesartan), adăugate unui IECA (la 93% din pacienți în

Alte tratamente cu beneficii mai puțin certe la pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică simptomatică (clasă NYHA II-IV)			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
BRA			
Recomandați pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a riscului de deces prematur la pacienți cu FEVS <40% cu intoleranță la IECA datorită tusei (pacienții trebuie de asemenea să primească un beta-blocant și un ARM).	I	A	108,109
Recomandați pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC la pacienți cu FEVS <40% și simptome persistente (clasă NYHA II-IV), în ciuda tratamentului cu un beta-blocant care nu tolerează un ARM ^d .	I	A	110, 111
Ivabradina			
Trebuie considerați pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC la pacienți în ritmsinusal cu FEVS <35%, o AV care rămâne >70 bpm și simptome persistente (clasă NYHA II-IV) în ciuda tratamentului cu doza dovedită eficientă de beta-blocant (sau doza maxim tolerată, mai mică decât aceasta), IECA (sau BRA) și un ARM (sau BRA)*.	IIa	B	112
Poate fi considerat pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC la pacienți în ritmsinusal cu o FE <35% și AV >70 bpm intoleranți la beta-blocante. Pacienții trebuie să primească de asemenea un IECA (sau BRA) și un ARM (sau BRA)*.	IIb	C	-
Digoxin			
Poate fi considerat pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC la pacienți în ritmsinusal cu FE <45% intoleranți la beta-blocante (ivabradina este o alternativă la pacienți cu AV > 70bpm). Pacienții trebuie de asemenea să primească un IECA (sau BRA) și un ARM (sau un BRA).	IIb	B	113
Poate fi considerat pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC la pacienți cu FE <45% și simptome persistente (clasă NYHA II-IV) în ciuda tratamentului cu un beta-blocant, IECA (sau BRA) și ARM (sau BRA).	IIb	B	113
H-ISDN			
Poate fi considerat ca alternativă la IECA sau BRA, dacă nici unul nu este tolerat, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a riscului de deces prematur la pacienți cu FE <45% și dilatare de VS (sau FE <35%). Pacienții trebuie să primească de asemenea un beta-blocant și un ARM.	IIb	B	114, 115
Poate fi considerat pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a riscului de deces prematur la pacienți cu FE <45% și dilatare de VS (sau FE <35%) și simptome persistente (clasă NYHA II - IV) în ciuda tratamentului cu un beta-blocant, IECA (sau BRA) și un ARM (sau BRA).	IIb	B	116
Un preparat n-3 PUFA ^e poate fi considerat pentru reducerea riscului de deces și a riscului de spitalizare de cauză cardiovasculară la pacienți tratați cu un IECA (sau BRA), beta-blocant și un ARM (sau BRA)	IIb	B	117
IECA = inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorilor de angiotensină; CHARM-Added = Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Added; FE = fracție de ejeție; IC = insuficiență cardiacă; H-ISDN = hidralazină și isosorbid dinitrat; ARM = antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi; NYHA = New York Heart Association; PUFA = acizi grași polinesaturați.			
^a Clasă de recomandare			
^b Nivel de evidență			
^c Referințe			
^d În trialul CHARM-Added, candesartan a redus de asemenea mortalitatea dincauză cardiovasculară.			
^e Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat ivabradina pentru utilizare la pacienți cu AV >75 b.p.m.			
^f Preparat studiat în studiile citate; trialul GISSI-HF nu a avut limită pentru FE.			

Val-HeFT, și la toți pacienții în CHARM-Added)^{110,111}. În plus, 35% din pacienții din Val-HeFT și 55% din CHARM-Added primeau tratament cu beta-blocant.

- Fiecare dintre aceste două trialuri au arătat că tratamentul cu BRA a redus riscul de spitalizare pentru IC (RRR 24% în Val-HeFT și 17% în CHARM-Added), dar nu și spitalizarea din orice cauză. A existat o RRR de 16% pentru riscul de deces din cauză cardiovasculară cu candesartan în CHARM-Added. Aceste beneficii au fost adiționale celor obținute cu tratament convențional, incluzând un diuretic, digoxin, un IECA și un beta-blocant (dar puțini pacienți primeau un ARM).
- RRA pentru end-pointul primar compozit de mortalitate-morbiditate la pacienții cu IC ușoară până la moderată a fost de 4,4%, echivalent cu un NNT (pentru o medie de 41 de luni pentru amânarea unui eveniment) de 23 în CHARM-Added. Valorile echivalente pentru Val-HeFT au fost RRA 3,3% și NNT 30 (pe o perioadă medie de 23 de luni).
- Trialurile CHARM și Val-HeFT au arătat de asemenea că BRA ameliorează simptomele și calita-

tea vieții. Alte trialuri au arătat că aceștia îmbunătățesc capacitatea de efort.

- CHARM-Alternative a fost un TCR placebo-controlat cu candesartan la 2 028 de pacienți cu FEVS <40%, intoleranți la IECA. Tratamentul cu candesartan a arătat un RRR de spitalizare pentru IC sau din cauză cardiovasculară de 23% (RRA 7%, NNT 14, la 34 de luni de urmărire)¹⁰⁸. Valsartanul a fost, de asemenea, benefic în sub-setul pacienților din Val-HeFT fără tratamenz cu IECA¹⁰⁹.
- Alt trial – *Evaluation of Losartan In The Elderly* (ELITE) II¹¹⁸ – nu a reușit să demonstreze că losartan 50 mg, zilnic, este la fel de eficient ca și captopril 50 mg, de trei ori pe zi. Totuși, un alt TCR – *Heart Failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan* (HEAAL)¹¹⁹ – a arătat că losartan în doză de 150 mg, zilnic, a fost superior dozei de 50 mg, zilnic, susținând rezultatele similare din trialul *Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival* (ATLAS) cu IECA lisinopril – vezi mai sus. În HEAAL a existat un RRR de 10% în rata de deces sau spitalizare pentru IC în grupul cu doză mare de losartan (p = 0,027), pe o durată de urmărire medie de 4,7

ani. Rezultatele din aceste doua trialuri, ATLAS⁹⁰ și HEAAL¹¹⁹, indică faptul că un beneficiu mai mare se obține prin utilizarea dozelor mai mari de blocanți ai sistemului renină-angiotensină, și subliniază importanța obținerii, dacă este posibil, a dozelor țintă dovedite a fi benefice în TCR-urile cheie.

- Susținere adițională pentru utilizarea BRA provine din trialul *Valsartan In Acute myocardial infarction* (VALIANT)¹²⁰, un TCR în care 14 703 de pacienți cu IC, disfuncție sistolică de VS, sau ambele, după infarct miocardic acut au primit tratament cu captopril, valsartan sau combinația acestora. Valsartanul a fost non-inferior captoprilului. Într-un trial similar – *Optimal Therapy in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (OPTIMAAL)¹²¹ – losartan 50 mg zilnic nu a demonstrat non-inferioritate în comparație cu captoprilul.

Sfaturi practice pentru utilizarea BRA sunt date în **Tabloul 11**¹⁰².

7.2.5 Ivabradina

Ivabradina este un medicament care inhibă canalele If la nivelul nodului sinusal. Singurul său efect farmacologic este cel de scădere a ratei cardiace la pacienții în ritm sinusal (nu scade rata ventriculară în FA).

Evidențe cheie

- Trialul *Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine* (SHIFT) a înrolat 6 588 de pacienți cu clasă funcțională NYha II-IV, în ritm sinusal cu o rată >70 bpm și FE <35%¹¹². Pacienții trebuiau să aibă de asemenea istoric de spitalizare pentru IC în ultimele 12 luni. Ei au fost randomizați să primească ivabradină (doză titrată, până la 7,5 mg, de două ori pe zi) sau placebo, adăugat la tratament cu un diuretic (84%), digoxin (22%), un IECA (79%), un BRA (14%), un beta-blocant (90%) și un ARM (60%). Doar 26% din pacienți primeau doză maximă de beta-blocant. Durata medie de urmărire a fost de 23 de luni. RRR în ceea ce privește rezultatul primar compozit de deces din cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru IC a fost de 18% ($p < 0,0001$), reducerea deceselor din cauză cardiovasculară, sau din orice cauză, nu a fost semnificativă, dar RRR de spitalizare pentru IC a fost de 26%. RRA, în ceea ce privește endpointul primar com-

pozit de mortalitate-morbiditate, a fost de 4,2%, echivalent cu un NNT (pentru o medie de 23 de luni pentru amânarea unui eveniment) de 24. Ivabradina a îmbunătățit de asemenea funcția VS și calitatea vieții.

- 5% din pacienții tratați cu ivabradină au avut bradicardie simptomatică, comparativ cu 1% din grupul tratat placebo ($p < 0,0001$). Efecte secundare vizuale (fosfene) au fost raportate la 3% din pacienții tratați cu ivabradină, și la 1% din cei tratați placebo ($p < 0,0001$).
- Dovezi suplimentare de siguranță pentru ivabradină sunt redată în RCT BEAUTIFUL (*Morbidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction*), în care 10 917 de pacienți cu boală coronariană și FEVS <40% au fost tratați cu ivabradină 7,5 mg, de două ori pe zi, sau placebo, și urmăriti pe o perioadă de 19 luni. Tratamentul cu ivabradină a fost bine tolerat, deși nu a determinat nicio reducere în cadrul obiectivelor clinice majore (moarte din cauză cardiovasculară, infarct miocardic, număr de spitalizări pentru insuficiență cardiacă)¹²².

7.2.6. Digoxina și alte digitale

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și fibrilație atrială, digoxina poate fi folosită pentru scăderea frecvenței cardiace, deși sunt preferate alte tratamente ca primă intenție.

Digoxina poate fi de asemenea utilizată la pacienții în ritm sinusal cu insuficiență cardiacă simptomatică și FEVS <40% conform recomandărilor bazate pe dovezi summarize în cele ce urmează¹¹³.

Probe-cheie

- A fost realizat un singur RCT în ce privește mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și FEVS scăzută, tratați cu digoxin – DIG (*Digitalis Investigation Group*)¹¹³.
- În studiul DIG au fost urmăriti 6 800 de pacienți cu FEVS <45%, aflați în clasa NYHA II-IV, tratați placebo sau cu digoxin, 0,25 mg, o dată pe zi, alături de diuretic și IEC. Acest studiu a fost realizat înainte ca beta-blocantele să fie utilizate pe scară largă în insuficiența cardiacă¹¹³.
- Tratamentul cu digoxin nu a influențat mortalitatea generală, dar a dus la o RRR a spitalizărilor pentru agravarea insuficienței cardiace cu 28% la 3 ani de la debutul tratamentului. Reducerea

riscului absolut a fost de 7,9%, echivalând cu un NNT de 13.

- Aceste constatări sunt susținute de o meta-analiză a unor mici studii care sugerează că digoxina poate ameliora simptomele și poate preveni deteriorarea în cadrul insuficienței cardiace¹¹³.
- Digoxina poate determina aritmii atriale și ventriculare, în special în context de hipokaliemie, de aceea monitorizarea electroliților serici și a funcției renale este obligatorie.
- Eficacitatea și siguranța altor glicozide digitale, cum ar fi digitoxina, nu au fost studiate în mod corespunzător.

7.2.7 Combinația dintre hidralazină și isosorbid dinitrat

Într-un RCT relativ mic realizat pe un lot exclusiv de bărbați (înainte de utilizarea IEC și a betablocantelor în insuficiența cardiacă), această combinație de vasodilatatoare a dus la o reducere la limita semnificației a mortalității, comparativ cu placebo¹¹⁴⁻¹¹⁶. Într-un RCT ulterior a fost demonstrat că adăugarea H-ISDN la terapia convențională (IEC, BB, BRA) a redus mortalitatea, morbiditatea și a ameliorat simptomele la afro-americieni cu insuficiență cardiacă. Într-un RCT relativ mic, pe o populație selectată de pacienți, încheiat mai devreme (pentru beneficiu pe mortalitate) a lăsat o anumită incertitudine cu privire la valoarea reală a acestui tratament combinat, în special la pacienții care nu sunt de culoare.

Dovezi-cheie

- Există două RCT placebo controlate (V-HeFT-I și A-HeFT) și un RCT activ controlat (V-HeFT-II cu combinația H-ISDN)¹¹⁴⁻¹¹⁶.
- În studiu V-HeFT-I a fost studiat un lot de 642 de bărbați, tratați placebo, cu prazosin sau cu H-ISDN, alături de un diuretic și digoxin. Niciun pacient nu a fost tratat cu betablocant sau IEC (nu a fost documentată nici utilizarea BRA). Rata de mortalitate nu fost diferită în cadrul grupurilor tratate placebo sau cu prazosin. În ce privește tratamentul H-ISDN, s-a observat o tendință în scăderea ratei de mortalitate generală pe parcursul perioadei de urmărire (în medie, 2,3 ani): RRR 22%, ARR 5,3%, NNT 19. Combinația H-ISDN a crescut capacitatea de efort și FEVS comparativ cu placebo.
- În studiul A-HeFT, a fost cuprins un lot de 1 050 de femei și bărbați afro-americieni, aflați în clasa

funcțională NYHA III sau IV, tratați placebo sau cu combinația H-ISDN adăugate la un diuretic (în 90% din cazuri), digoxin (60%, un IEC de 70%), un BRA (17%), un betablocant (74%), și spironolactonă (39%). Doza inițială a tratamentului a fost de 20 mg ISDN/37,5 mg hidralazină de trei ori pe zi, crescută până la o țintă de 40 mg/75 mg, de trei ori pe zi. Studiul a fost prematur încheiat datorită unei reduceri semnificative a ratei de mortalitate (RRR 73%, ARR 4,0%, NNT 25). H-ISDN a redus de asemenea riscul de spitalizare pentru IC (RRR 33%) și a crescut calitatea vieții.

- În studiul V-HeFT-II, a fost studiat un lot de 804 de bărbați aflați în clasa NYHA II sau III, tratați cu enalapril sau H-ISDN, alături de diuretic și digoxin¹¹⁵. Niciun pacient nu a fost tratat cu betablocant. În grupul tratat H-ISDN s-a observat o tendință în creșterea mortalității generale pe parcursul perioadei de urmărire (în medie, 2,5 ani). Creșterea relativă a riscului a fost de 28%.
- Cele mai frecvente efecte adverse ale tratamentului cu H-ISDN au fost cefalee, amețală/hipotensiune arterială și greață. Artralgiiile apărute la 5-10% din pacienții din V-HeFT I și II, au dus la întreruperea sau reducerea dozei de H-ISDN. S-a observat și o creștere susținută a numărului de anticorpi antinucleari în 2-3% din cazuri (dar sindromului lupus like a fost rar).

7.2.8 Acizii grași polinesaturați Omega-3

În studiul GISSI-HF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-heart failure*) a fost observat un efect nesemnificativ al tratamentului cu acizi grași polinesaturați omega-3 (n-3 PUFA) doar după ajustarea covariabilă în cadrul analizei statistice, și nu a fost observat niciun efect pe numărul de spitalizări pentru insuficiența cardiacă. Efectul n-3 PUFA după infarct miocardic este incert.

Probe-cheie

- În studiul GISSI-HF a fost cuprins un lot de 6 975 de pacienți în clasa NYHA II-IV și FEVS <40% (sau >40%, dar cu spitalizare pentru insuficiență cardiacă în anul precedent), tratați placebo sau cu 1 g pe zi de N-3 PUFA, adăugat la terapia standard, incluzând un IEC-BRA în 94% din cazuri, betablocant în 65% din cazuri și spironolactonă în 38% din cazuri¹¹⁷. Perioada medie de urmărire a fost de 3,9 ani. Tratamentul cu n-3 PUFA a dus la un RRR de 8% în cadrul obiectivelor clini-

ce combinate, de moarte sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, la o analiză ajustată (p ajustat 0,009) și la un RRR de 7% pentru spitalizarea din cauză cardiovasculară (p ajustat 0,026%).

- Aceste constatări sunt susținute de un RCT realizat post-infarct miocardic, numit GISSI-Prevenzione, dar nu și de un alt studiu, OMEGA¹²⁵. În GISSI-prevenzione au fost înrolați 11 324 de pacienți aflați după un infarct miocardic recent (<3 luni), care au primit placebo sau 1 g pe zi de n-3 PUFA. Tratamentul n-3 PUFA a condus la un RRR de 10% în cadrul obiectivelor clinice combinate de deces, apariția infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral (în mare parte determinată de o reducere a morții din cauză cardiovasculară).
- Studiul Omega a fost realizat pe un lot de 3 851 pacienți, la 3-14 zile după un infarct miocardic acut, tratați placebo sau cu 1 g de n-3 PUFA timp de un an. Rezultatele nu au fost diferite în cele două grupuri de tratament.
- Compoziția diferitelor preparate de n-3 PUFA diferă, iar doza poate fi importantă.
- Principalele efecte adverse ale tratamentului cu n-3 PUFA raportate în aceste trialuri au fost greața și alte tulburări minore gastrointestinale.

7.3 Tratament nerecomandat (fără dovezi de beneficiu)

7.3.1 Hidroxi-3 metil-glutaril-coenzima A reductaze (statine)

Deși există o mulțime de dovezi solide ce sprijină valoarea tratamentului cu statine la pacienții cu boală arterială aterosclerotică, majoritatea studiilor nu au inclus pacienți cu insuficiență cardiacă (beneficiul fiind incert). Două trialuri recente au studiat tratamentul cu statine, în mod special la pacienții cu IC cronică, și nu au arătat dovezi convingătoare asupra beneficiului (deși există puține dovezi ale efectelor nocive)^{127,128}. În ciuda dovezilor de beneficiu al statinelor în alte domenii ale medicinei cardiovasculare, utilizarea lor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică nu este recomandată.

Dovezi-cheie

- Studiile CORONA (*Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*) și GISSI-HF au comparat tratamentul cu rosuvastatină versus placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică^{127,128}.

- CORONA a înrolat 5 011 de pacienți vârstnici (>60 ani), cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA II-IV) de etiologie ischemică și cu FEVS <40%, fără necesitatea terapiei pentru scăderea nivelului de colesterol. Rosuvastatina nu a determinat scăderea deceselor din cauză cardiovasculară sau din altă cauză, a numărului de infarcte miocardice sau de accidente vasculare cerebrale (obiective clinice majore).
- Studiul GISSI-HF a înrolat 4 574 de pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA II-IV) de etiologie ischemică și non-ischemică. Pacienții au avut o FE <40% (sau >40%, dar cu spitalizare pentru insuficiență cardiacă în anul precedent) și au fost tratați cu rosuvastatin, 10 mg pe zi, versus placebo, în plus față de terapia standard, inclusiv un inhibitor de enzimă de conversie sau un blocant de receptor de angiotensină în 94% din cazuri, betablocant în 63% din cazuri și spironolactonă în 40% din cazuri. Perioada medie de urmărire a fost de 3,9 ani. Mortalitatea din orice cauză, mortalitatea din cauză cardiovasculară și numărul de spitalizări pentru insuficiență cardiacă nu au fost influențate de tratamentul cu rosuvastatină.

7.3.2 Inhibitorii de renină

Un singur inhibitor direct de renină (aliskiren) este actual, evaluat în două RCT pentru mortalitate și morbiditate. În prezent nu este recomandat ca alternativă la tratamentul cu IEC sau BRA^{129,130}.

7.3.3 Anticoagulatele orale

În afara pacienților cu fibrilație atrială (HF-REF și HF-PEF), nu există nicio dovadă că tratamentul cu anticoagulate orale reduce morbi-mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă¹³⁰.

7.4 Tratament nerecomandat (despre care se crede că dăunează)

Tratament (sau tratament combinat) care poate dăuna pacienților cu insuficiență cardiacă sistolică simptomatică (clasa NYHA II-IV)			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Tiazolidindionele (glitazonele) nu ar trebui să fie utilizate, deoarece pot determina agravarea IC și creșterea riscului de spitalizare pentru IC	III	A	131-133
Majoritatea BCC (cu excepția amlodipinei și felodipinei) nu ar trebui să fie utilizate pentru că pot determina agravarea IC prin efectul inotrop negativ.	III	B	134
AINS și inhibitorii de COX-2 ar trebui evitați pentru că pot determina retenție de sodiu și apă, agravând funcția renală și IC.	III	B	135,136
Adăugarea BRA (sau a inhibitorilor de renină) la combinația IEC cu antialdosteronic nu este recomandată datorită riscului de insuficiență renală și de hiperkaliemie.	III	C	-

7.5 Diuretice

Efectele diureticelor asupra mortalității și morbidității nu au fost studiate la pacienții cu IC, spre deosebire de IEC, betablocante, antialdosteronice (și alte tratamente). Cu toate acestea, diureticele ameliorează dispneea și edemul și sunt recomandate, din acest motiv, la pacienții cu semne și simptome de congestie, indiferent de FEVS.

Diureticele de ansă au un efect diuretic mai intens și de durată mai scurtă decât tiazidicele. Tiazidicele pot fi mai puțin eficiente la pacienții cu funcție renală redusă. Diureticele de ansă sunt, de obicei, de preferat tiazidelor în IC cu fracție de ejeție, deși ele acționează sinergic și combinația poate fi folosită (de obicei, temporar) pentru a trata edemele refractare.

Scopul folosirii diureticelor este de a realiza și menține euvolemia („greutatea uscată” a pacientului), cu cea mai mică doză posibilă. Asta înseamnă că doza trebuie să fie adaptată, în special după restaurare a greutății reale („greutatea uscată”), pentru a se evita deshidratarea care duce la hipotensiune și disfuncție renală. Acest lucru poate reduce debitul cardiac la pacienții cu IC cu FEVS conservată și adesea împiedică inutilizarea (sau realizarea de doză țintă) a altor tratamente care modifică evoluția bolii, cum ar fi inhibitorii IEC (sau BRA) și antialdosteronici la pacienții cu IC cu FEVS scăzută.

Tabelul 16. Doze de diuretice utilizate de obicei pentru tratamentul IC (cronică sau acută cu FEVS preservată sau redusă)				
Diuretic	Doză inițială (mg)		Doză zilnică (mg)	
Diuretice de ansă ^a				
Furosemid	20-40		40-240	
Bumetanid	0,5-1,0		1-5	
Torasemid	5-10		10-20	
Tiazidice ^b				
Bendroflumetiazid	2,5		2,5-10	
Hidroclorotiazid	25		12,5-100	
Metolazon	2,5		2,5-10	
Indapamid ^c	2,5		2,5-5	
Economisitoare de potasiu ^d				
	+ IEC/	- IEC/	+ IEC/	- IEC/
	BRA	BRA	BRA	BRA
Spironolactonă/ eplerenonă	12,5-25	50	50	100-200
Amilorid	2,5	5	5-10	10-20
Triamteren	25	50	100	200

IEC = inhibitori de enzimă de conversie; BRA = blocați de receptori de angiotensină.

^a Oral sau intravenos; Dozele pot necesita ajustare în funcție de volemie/greutate; dozele excesive pot provoca insuficiență renală și ototoxicitate.

^b Nu este recomandată utilizarea tiazidelor în caz de rată de filtrare glomerulară < 30 ml/min, cu excepția situației în care se asociază cu diuretice de ansă.

^c Indapamida este o sulfonamidă non-tiazidică.

^d Antialdosteronicele, de exemplu spironolactona/eplerenona sunt întotdeauna preferate. Amiloridul și triamterenul nu ar trebui administrate în combinație cu antialdosteronice.

IEC = inhibitori de enzimă de conversie; BRA = blocanți de receptori de angiotensină.

^a Oral sau intravenos; Dozele pot necesita ajustare în funcție de volemie/greutate; dozele excesive pot provoca insuficiență renală și ototoxicitate.

^b Nu este recomandată utilizarea tiazidelor în caz de rată de filtrare glomerulară <30 mL/min, cu excepția situației în care se asociază cu diuretice de ansă.

^c Indapamida este o sulfonamidă non-tiazidică.

^d Antialdosteronicele, de exemplu spironolactonă/eplerenonă sunt întotdeauna preferate. Amiloridul și triamterenul nu ar trebui administrate în combinație cu antialdosteronice.

Pacienții pot fi instruiți în a-și ajusta singuri doza de diuretic în funcție de simptome/semne de congestie și greutate măsurată zilnic.

Modul de utilizare în practică al diureticelor este redat în **Tabelul 15**, iar dozele utilizate în mod obișnuit sunt ilustrate în **Tabelul 16**.

Utilizarea diureticelor economisitoare de potasiu și a suplimentelor de potasiu.

- Dacă un diuretic care elimină potasiu este utilizat în combinație cu un IEC și un antialdosteronic (sau un BRA), aportul suplimentar de potasiu nu este necesar de obicei.
- Dacă diureticele economisitoare de potasiu sunt utilizate în combinație cu suplimente de potasiu și cu IEC sau cu un antialdosteronic (sau un BRA), poate apărea hiperkaliemie severă.
- Utilizarea tuturor celor trei clase de medicamente (IEC cu BRA și cu antialdosteronice), concomitent, nu este recomandată.

8. TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU FRAȚIE DE EJEȚIE PREZERVATĂ (IC DIASTOLICĂ)

Nu a fost de demonstrat în mod convingător că vreun tratament ar reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu IC și FEVS preservată. Diureticele sunt utilizate pentru controlul retenției de sodium și de apă, ameliorând dispneea și edemele, ca în cazul IC cu FEVS scăzută. Tratamentul adecvat al hipertensiunii arteriale și al ischemiei miocardice este de asemenea considerat a fi important, la fel ca și controlul frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială (vezi Secțiunea 11). Două studii mici (<30 de pacienți) au arătat că frecvența ventriculară controlată prin utilizarea de calciu-blocant, cum e verapamilul, poate crește capacitatea de efort și ameliora simptomele la acești pacienți^{137,138}. Utilizarea calciu-blocanților poate fi de asemenea benefică pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială și în tratamentul hipertensiunii arteriale și al ischemiei miocardice (ceea ce nu este valabil în cazul pacienților cu IC și FEVS scăzută, la care efectul inotrop negativ ar putea fi periculos). Betablocantele pot fi utilizate de asemenea pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu IC și FEVS preservată și cu fibrilație atrială. Medicamentele care ar trebui evitate în IC cu FEVS scăzută ar trebui evitate și în IC cu FEVS preservată, cu excepția calciu-blocanților (vezi Secțiunea 7.4).

Datele despre de mortalitate/morbiditate până în prezent sunt:

- Studiul CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Mor-*

bility), cu 3 023 de pacienți, nu a arătat nicio reducere a mortalității și a spitalizărilor prin IC¹³⁹.

- Studiul PEP-CHF (*Perindopril for Elderly People with Chronic Heart failure*), cu 850 pacienți, nu a arătat nicio reducere a mortalității și a spitalizărilor prin IC¹⁴⁰.
- Studiul I-Preserve (*Irbesartan in heart failure with preserved systolic function*), cu 4 128 pacienți, nu a arătat nicio reducere a mortalității sau a numărului de spitalizări (în special pentru IC, infarct miocardic, angină instabilă, aritmii sau AVC)¹⁴¹.

9. TRATAMENTUL INTERVENȚIONAL ÎN IC CU FEVS SCĂZUTĂ (IC SISTOLICĂ)

Această secțiune prezintă utilizarea defibrilatoarelor (ICD) și a device-urilor de resincronizare cardiacă (CRT). În timp ce, de la publicarea ghidurilor din 2008 nu a mai fost finalizat niciun RCT referitor la utilizarea ICD, există numeroase RCT importante despre utilizarea RCT care au schimbat recomandările de tratament (vezi mai jos). Alte dispozitive, inclusiv defibrilatoarele portabile¹⁴² sau dispozitivele de monitorizare continuă (singure sau încorporate în alte device-uri) sunt de interes științific, dar nu sunt susținute de suficiente performanțe pentru a putea fi recomandate în ghiduri.

9.1 Defibrilatoul implantabil

Aproape jumătate din decesele la pacienții cu IC, în special la cei cu simptome moderate, apar subit. Cele mai multe dintre acestea sunt legate de aritmii ventriculare (în timp ce altele pot fi legate de bradicardie și asistolă). Prevenirea morții subite din cauză cardiacă este, prin urmare, un obiectiv important în IC. În timp ce cheia tratamentului simptomatic în IC o reprezintă antagonizarea modificărilor neurohormonale ale bolii cu medicamentele prezentate mai sus, riscul de moarte subită nu se reduce. Totodată, medicamente antiaritmice specifice nu reduc acest risc (fiind posibil chiar să-l crească). Din acest motiv, implantarea de defibrilator poate juca un rol important în reducerea riscului de moarte prin aritmii ventriculare.

9.1.1 Prevenția secundară a morții cardiace subite

Dovezi cheie

ICD reduc mortalitatea în cadrul pacienților care au supraviețuit unui stop cardiac resuscitat și al celor cu aritmii ventriculare susținute, simptomatice. În conse-

cință, implantarea de ICD este recomandată în cazul acestor pacienți, indiferent de FEVS, care au un status funcțional bun și o speranță de viață >1 an, și unde se intenționează creșterea supraviețuirii^{144,147}.

9.1.2 Prevenția primară a morții cardiace subite

Dovezi cheie

- În studiul SCD-HeFT (*The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) au fost înrolați pacienți cu cardiomiopatie dilatativă non-ischemică sau IC ischemică, fără aritmii ventriculare simptomatice, și FEVS <35%, aflați în clasa NYHA II sau III. Pacienții au fost tratați placebo versus amiodaronă versus ICD, concomitent cu tratamentul medicamentos convențional incluzând IEC sau BRA (96%) și betablocant (69%). Nu au fost raportate cazuri tratate cu antialdosteronice¹⁴⁹.
- Tratamentul cu ICD a dus la o RRR de moarte subită de 23% ($p=0,007$), pe o durată medie de urmărire de 45,5 luni. Acest beneficiu a fost adițional tratamentului convențional, incluzând IEC și betablocantele. Amiodarona nu a redus mortalitatea.
- ARR la pacienții cu ICD a fost de 6,9% echivalând cu un NNT (pentru 45,5 luni de urmărire pentru a amâna o moarte) de 14.
- Informații adiționale ce susțin utilizarea ICD sunt aduse de studiul MADIT-II (*Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial II*)¹⁴⁸ în care pacienții cu infarct miocardic și FEVS <30% (59% se aflau în clasă NYHA II sau III) au fost tratați cu tratament medicamentos convențional și cu ICD.
- Utilizarea ICD a dus la o RRR de moarte cu 31%. Alte două studii nu au arătat niciun beneficiu pe în cazul implantării ICD la <40 zile după un infarct miocardic^{150,151}. Acesta este motivul pentru care implantul de ICD la pacienții cu boală coronariană are nivel de evidență A, dar doar la >40 zile de la un infarct miocardic acut.
- Sunt puține dovezi pentru implantul de ICD la pacienții cu IC non ischemică, într-un studiu mediu ca dimensiuni [*Defibrillators in Non-ischemic Car-diomyopathy Treatment Evaluation* (DEFINITE), $n=458$] care arată o reducere nesemnificativă a mortalității, prin urmare se recomandă cu un nivel B de evidență¹⁵².

Recomandări de utilizare a cardiodefibrilatoarelor implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă			
Recomandare	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Prevenția secundară Un ICD este recomandat la pacienții cu aritmie ventriculară ce duc la instabilitate hemodinamică, cu speranță de viață >1 an, cu status funcțional bun, pentru a reduce riscul de moarte subită.	I	A	144-147
Prevenția primară Un ICD este recomandat la pacienții cu IC simptomatică (clasa NYHA II sau III) și FEVS <35% la >3 luni de tratament medicamentos optim, cu speranță de viață >1 an, cu status funcțional bun, pentru a reduce riscul de moarte subită. (i) Etiologie ischemică și la >40 de zile după un infarct miocardic acut. (ii) Etiologie non-ischemică	I I	A B	148, 149 149
IC = insuficiență cardiacă; ICD = implantabile cardioverter defibrillator; NYHA = New York Heart Association. ^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență ^c Referințe.			

- Implantul de ICD ar trebui luat în considerare după o perioadă suficientă de tratament medicamentos optim (3 luni) și doar dacă FEVS se menține scăzută.
- Terapia prin ICD nu este indicată la pacienții în clasă NYHA IV sau cu simptome severe refractare la tratamentul medicamentos, care nu sunt candidați pentru CRT, device de asistare ventriculară sau transplant cardiac (pentru că acești pacienți au o speranță de viață limitată și au mai multe șanse de a muri prin disfuncție de pompă).
- Pacienții ar trebui să fie consiliați în ce privește

scopul ICD și complicațiile legate de utilizarea sa (în special, descărcarea inadecvată de șocuri)¹⁵³

- Dacă IC se agravează, poate fi luată în considerare dezactivarea ICD, după o discuție cu pacientul și cu aparținătorii.

9.2 Terapia de resincronizare cardiacă

Două mari RCT au arătat că CRT este benefic pentru pacienții cu simptome moderate de IC (clasa NYHA II)^{154,155}, la fel ca și în cazul celor cu simptomatologie severă^{156,157}.

Există un dubiu în ce privește tratamentul prin CRT la pacienții cu speranță de viață >1an, cu status funcțional favorabil, aflați în ritm sinusal, cu FEVS scăzută (<30%), cu complex QRS lărgit (>150 ms), cu aspect de BRS și cu simptomatologie severă. Nu există un consens în ce privește pacienții cu BRD sau cu bloc atri-ventricular (bazat pe o analiză de subgrup) și cei cu fibrilație atrială (pentru că majoritatea studiilor exclud acest tip de diagnostic și pentru că o rată ventriculară crescută ar împiedica resincronizarea). Un alt subiect de dezbatere este tratamentul de resincronizare cardiacă la pacienții cu IC sistolică fără indicații de resincronizare, dar care au indicație de cardiostimulare permanentă. Posibilitatea ca pacienții cu QRS <120 ms să aibă sincronism mecanic (detectabil prin imagistică) și să poată beneficia de CRT, reprezintă un alt domeniu de interes, dar care necesită dovezi^{159,160}.

Recomandări pentru utilizarea CRT unde există dovezi puternice – pacienți în ritm sinusal, în clasă funcțională NYHA III sau IV, cu insuficiență cardiacă, cu FEVS persistent scăzută, în ciuda unei terapii farmacologice optime.			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
QRS cu morfologie de BRS CRT-P/CRT-D este recomandat la pacienții în ritm sinusal cu durată QRS >120 ms, BRS și cu FEVS <35%, care au speranță de viață >1 an și un status funcțional bun, pentru a reduce riscul de spitalizare prin IC și riscul de moarte prematură.	I	A	156,157
QRS fără morfologie de BRS CRT-P/CRT-D ar trebui considerat la pacienții în ritm sinusal cu durată QRS >150 ms, indiferent de morfologia QRS și care au FEVS <35%, cu speranță de viață >1 an și un status funcțional bun, pentru a reduce riscul de spitalizare prin IC și riscul de moarte prematură.	IIa	B	156,157
CRT-D = terapie de resincronizare cardiacă cu funcție de defibrilare; CRT-P = terapie de resincronizare cardiacă cu funcție de pacing; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; IC = insuficiență cardiacă; BRS = bloc de ramură stâng; NYHA = New York Heart Association. ^a Clasă de recomandare ^b Nivel de evidență ^c Referințe.			

Recomandări pentru utilizarea CRT unde există dovezi puternice – pacienți în ritm sinusal, în clasă funcțională NYHA II cu insuficiență cardiacă cu FEVS persistent scăzută în ciuda unei terapii farmacologice optime			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
QRS cu morfologie de BRS CRT, de preferat CRT-D este recomandat la pacienții în ritm sinusal cu durată QRS >130 ms, cu morfologie QRS de BRS, și FEVS <30%, cu speranță de viață >1 an și un status funcțional bun, pentru a reduce riscul de spitalizare prin IC și riscul de moarte prematură.	I	A	154, 155
QRS fără morfologie de BRS CRT, de preferat CRT-D este recomandat la pacienții în ritm sinusal cu durată QRS >150 ms, indiferent de morfologia QRS, cu FEVS ≥30% cu speranță de viață >1 an și cu un status funcțional bun, pentru a reduce riscul de spitalizare prin IC și riscul de moarte prematură.	IIa	A	154, 155
CRT-D = terapie de resincronizare cardiacă cu funcție de defibrilare; CRT-P = terapie de resincronizare cardiacă cu funcție de pacing; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; IC = insuficiență cardiacă; BRS = bloc de ramură stâng; NYHA = New York Heart Association ^a Clasă de recomandare ^b Nivel de evidență ^c Referințe.			

9.2.1 Recomandări pentru resincronizare cardiacă unde dovezile sunt certe

Dovezi cheie pentru utilizarea terapiei de resincronizare cardiacă

IC simptomatică moderat-severă

- Două RCT placebo controlate, COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*) și CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study*), care au înrolat 2 333 de pacienți cu IC simptomatică, moderat-severă (NYHA III sau IV), cu terapie farmacologică optimă sau terapie farmacologică optimă și CRT^{156,157}. Pacienții din COMPANION au fost în ritm sinusal, cu FEVS <35% și complex QRS de durată minimă 120 ms, cu spitalizare sau istoric de spitalizare în anul precedent pentru IC. Pacienții din CARE-HF au fost în ritm sinusal cu FEVS <35%, cu complex QRS >120 ms (dacă QRS=120-149 ms, necesită criteriu ecocardiografic de disincronism) și diametru telediastolic al VS de minim 30 mm (indexat la suprafața corporală).
- Fiecare din aceste două studii a arătat că CRT reduce riscul de moarte din orice cauză și spitalizările pentru agravarea IC (RRR pentru mortalitate de 24% în cazul CRT-pacemaker – CRT-P – și de 36% în cazul CRT-defibrilator – CRT-D – în COMPANION și de 36% în cazul CRT-P, în CARE-HF). În CARE-HF, RRR al spitalizărilor pentru IC cu CRT-P a fost de 52%. Aceste beneficii au fost adiționale celor câștigate cu tratamentul farmacologic convențional, incluzând diuretic, digoxin, IEC, betablocant și antialdosteronic.
- RRR pentru CRT-D, în cazul obiectivelor clinice compuse de mortalitate din cauză cardiovasculară și spitalizări din cauză cardiovasculară, în COMPANION, a fost de 8,9%, echivalând un NNT (pe o durată medie de urmărire de aproximativ 16 luni) de amânare a unui eveniment cardiac de 12. Valorile corespondente în CARE-HF au fost pentru CRT-P (pe o durată medie de urmărire de 29 de luni) o ARR de 16,6% și NNT de 6.
- Aceste studii au arătat de asemenea că CRT ameliorează simptomele, calitatea vieții și funcția ventriculului stâng. Alte studii au demonstrat că această terapie crește capacitatea de efort.
- Datorită simptomatologiei severe, pacienții au mult de câștigat, și pentru că nu a existat niciun subgrup de pacienți care să nu fi beneficiat de pe urma CRT, pacienții în clasa funcțională III sau IV au primit, cel mai frecvent, indicație de CRT.

IC simptomatică ușoară-moderată

- Există două studii placebo controlate care au înrolat 3 618 pacienți cu IC simptomatică ușoară ((MADIT-CRT, cu 15% pacienți în clasă NYHA I și 85%, în NYHA II) până la moderată (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial – RAFT – cu 80% din pacienți cu clasa II NYHA și 20% cu NYHA III), având tratament farmacologic optim și CRT-D^{154,155}. Pacienții din MADIT-CRT au avut FEVS <30%, complex QRS >120 ms (13% din pacienții înrolați au avut fibrilație atrială cu frecvență ventriculară controlată).
- Fiecare din aceste două studii a arătat că CRT reduce riscul, în cadrul obiectivelor clinice compuse, de moarte sau spitalizare prin IC (eveniment de IC în MADIT-CRT, RRR de 34% în MADIT-CRT și de 25% în RAFT). S-a înregistrat o reducere de 25% în cadrul mortalității din orice cauză în RAFT ($p=0,003$), dar mortalitatea nu a fost redusă în MADIT-CRT. Aceste beneficii au fost adiționale celor obținute prin tratament farmacologic optim, incluzând diuretic, digoxin, IEC, betablocant, antialdosteronic, dar și ICD.
- ARR în cadrul obiectivului clinic compus pentru morbid-mortalitate în MADIT-CRT a fost de 8,1%, echivalând cu un NNT (pentru o perioadă de 2,4 ani pentru a amâna un eveniment) de 12. Valorile echivalente pentru RAFT au fost de 7,1% cu NNT 14 (pentru o perioadă de 40 luni).
- Aceste studii au arătat de asemenea că CRT ameliorează simptomele, calitatea vieții și funcția ventriculară. Alte studii au arătat că această terapie crește capacitatea de efort.
- Atât MADIT-CRT, cât și RAFT au arătat o diferență semnificativă în tratament în cadrul subgrupurilor studiate întrucât durata QRS modifică efectul tratamentului (CRT pare să fie mai eficientă în cazul pacienților cu QRS >150 ms), iar la pacienții cu BRS au un beneficiu mai mare decât la cei cu BRD sau bloc atrioventricular (aceste grupuri se suprapun considerabil pentru că cei cu BRS au adesea un complex QRS >150 ms). Aceste dovezi sunt susținute de analize ecocardiografice. Din aceste motive, la pacienții cu simptome usoare, CRT este recomandat doar dacă complexul QRS >150 ms sau >130 ms plus BRS.

9.2.2 Recomandări pentru terapia de resincronizare în cazurile în care nu există dovezile sunt incerte.

Două situații clinice frecvent întâlnite, unde există puține dovezi pro sau contra CRT, sunt prezența fibrilației atriale sau a necesității cardiostimulării permanente la pacienții cu fracție de ejeție scăzută, dar fără altă indicație de CRT.

Fibrilația atrială

Un singur mic studiu orb (*Multisite Stimulation in Cardiomyopathies* – MUSTIC), a inclus 59 de pacienți cu IC cu FEVS redusă și cu fibrilație atrială persistentă/permanentă, cu frecvență ventriculară redusă, necesitând stimulare ventriculară permanentă și o durată QRS >200 ms. În studiu au fost comparate 3 luni de stimulare convențională versus 3 luni de CRT. A existat o rată mare de abandon (42%) și nu s-a înregistrat nicio diferență în cadrul obiectivului clinic major – test de mers 6 minute. Toate studiile mari cu CRT au exclus pacienții cu fibrilație atrială cu excepția RAFT¹⁵⁸. RAFT a inclus 229 de pacienți cu fibrilație atrială permanentă sau flutter atrial cu frecvență ventriculară controlată (<60 b.p.m. și cel puțin <90 b.p.m. în timpul testului de mers timp de 6 minute) sau cu indicație de ablație de NAV. Analizele ulterioare nu au arătat nicio interacțiune semnificativă între efectul tratamentului, dar acest subgrup a reprezentat doar un mic procent din populația întreagă. Alte date sugerează că pacienții cu fibrilație atrială (fără ablație de NAV) au beneficii limitate pe pe urma CRT⁶³.

Pacienții cu indicație pentru cardiostimularea convențională

Majoritatea RCT cu CRT, cu excepția RAFT, au exclus pacienți cu indicație de cardiostimulare perma-

nentă. RAFT a inclus 135 de pacienți, cu o durată a QRS-ului stimulat mai mare de 200 ms, număr de pacienți prea mic pentru o subanaliză cu valoare statistică. Stimularea cardiacă convențională, în ventriculul drept, modifică secvența normală a activării miocardice, asemănător unui BRS.

Date experimentale și observaționale sugerează că acest lucru duce la deteriorarea funcției sistolice a VS^{164,165}. Din aceste motive se recomandă TRC ca o alternativă stimulării convenționale la pacienți cu IC-FER, care au o indicație standard de stimulare sau care necesită înlocuirea sau revizuirea unui stimulator cardiac convențional.

10. ARITMIILE, BRADICARDIA ȘI BLOCUL ATRIOVENTRICULAR LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE PĂSTRATĂ

Managementul aritmiilor este discutat în alte ghiduri ESC^{143,166}, în această secțiune fiind discutate doar aspecte care sunt în mod particular relevante pacienților cu insuficiență cardiacă.

10.1 Fibrilația atrială

FA este cea mai frecventă aritmie din insuficiența cardiacă; crește riscul evenimentelor trombo-embolice (în special AVC) și, de asemenea, poate agrava simptomele. Este mai puțin sigur faptul că FA este un predictor independent de mortalitate sau că poate conduce la IC sistolică („tahicardiomiopatie”).

FA trebuie clasificată și tratată în funcție de ghidurile ESC curente (de exemplu, primul episod, paroxistică, persistentă pe termen lung sau permanentă) având în vedere incertitudinea privind durata reală a episodului.

Recomandări pentru folosirea TRC unde dovezile sunt neclare – pacienți cu IC simptomatică (clasa funcțională NYHA II-IV) și o FE scăzută în ciuda tratamentului farmacologic optim aflați în FA sau cu o indicație convențională de pacing.			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Pacienți în FA permanentă			
TRC-P/TRC-D poate fi considerată la pacienții în clasă funcțională NYHA III sau clasă IV (ambulatorie) cu o durată a QRS ≥120 ms și o FE ≤35%, cu o speranță de viață cu status funcțional bun >1 an, pentru a reduce riscul înrăutățirii IC dacă:	IIb	C	-
Pacientul necesită pacing datorită unei frecvențe cardiace scăzute de cauză intrinsecă	IIa	B	163 ^a
Pacientul este dependent de pacemaker în urma ablației de nod AV	IIb	C	-
Alură ventriculară ≤60 b.p.m. în repaus sau ≤90 b.p.m. în timpul efortului.			
Pacienți cu o indicație de stimulare cardiacă convențională, fără alte indicații pentru TRC			
Pacienții cu o speranță de viață cu status funcțional bun >1 an:			
TRC ar trebui considerată la pacienții în clasă funcțională NYHA III sau IV cu o FE ≤35%, indiferent de durata QRS, pentru a reduce riscul agravării IC.	IIa	C	-
TRC poate fi considerată la pacienții în clasă funcțională NYHA II cu o FE ≤35%, indiferent de durata QRS, pentru a reduce riscul agravării IC.	IIb	C	-
TRC-D = terapie de resincronizare cardiacă-defibrilator; TRC-P = terapie de resincronizare cardiacă-pacemaker; FE = fracție de ejeție; IC = insuficiență cardiacă; NYHA = New York Heart Association.			
^a Clasă de recomandare			
^b Nivel de evidență			
^c Referințe			

lui sau existența episoadelor anterioare asimptomatice, nerecunoscute de către pacient¹⁶⁶.

Următoarele aspecte trebuie luate în considerare la pacienții cu IC și FA, în special în cazul primului episod de FA sau a fibrilației atriale paroxistice:

- Identificarea unor cauze corectabile (hipertiroidism, diselectrolitemii, hipertensiune necontrolată, anomalii ale valvei mitrale).

- Identificarea unor potențiali factori precipitanți (operații recente, infecții pulmonare sau exacerbări ale unor boli cronice pulmonare/astm, ischemie miocardică acută, abuz de alcool) pentru că ei pot determina alegerea unei strategii de control al ritmului sau controlul frecvenței cardiace.
- Evaluarea posibilității profilaxiei tromboembolismului pulmonar.

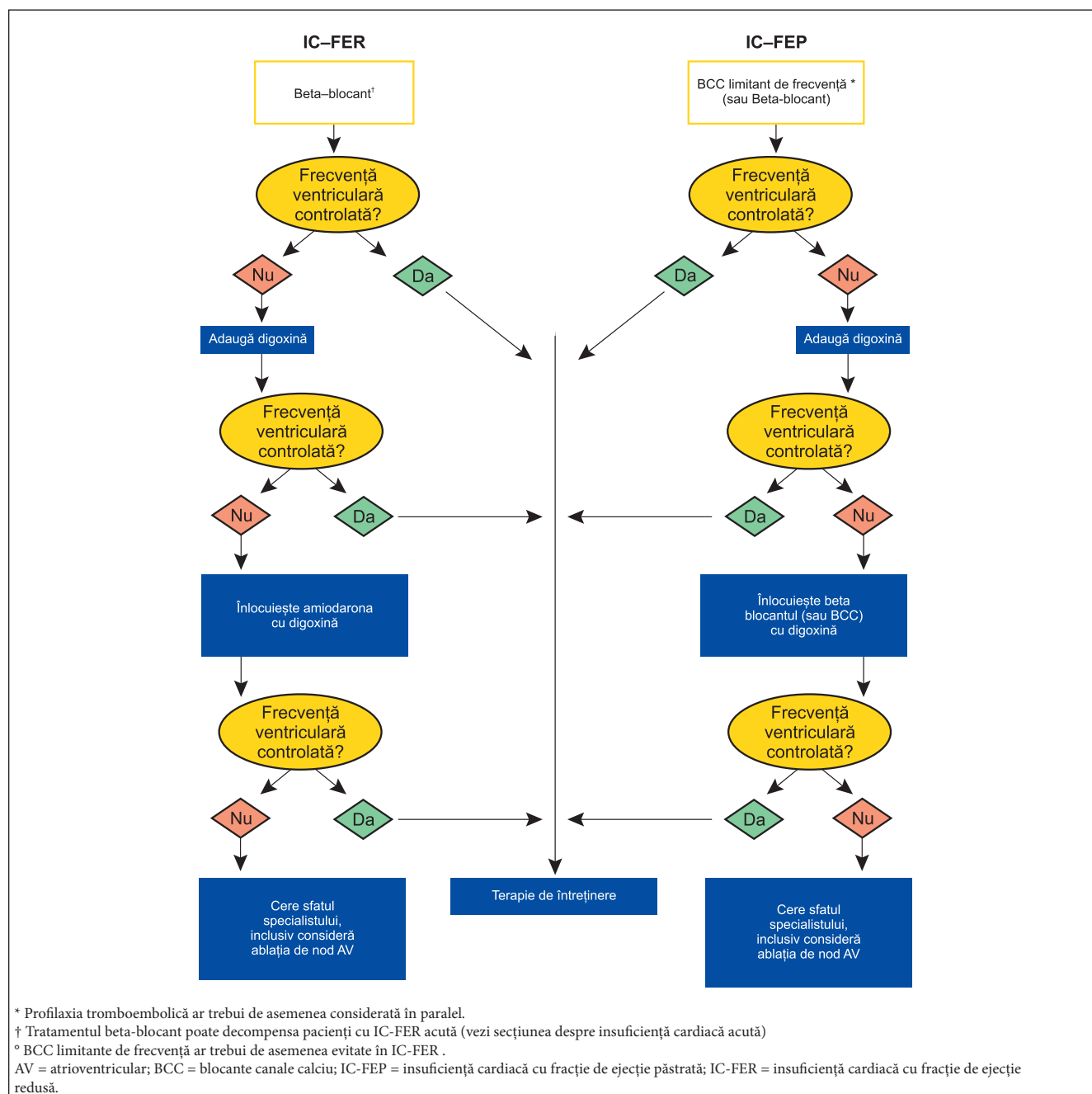


Figura 3. Recomandări privind controlul frecvenței cardiace la pacienți cu IC și FA persistentă/permanentă fără dovadă a decompensării acute*.

10.1.1 Controlul frecvenței

Un algoritm pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu IC și FA este prezentat în **Figura 3**. Recomandări privind tratamentul gradat al pacienților cu IC-FER sunt date mai jos.

Pentru controlul frecvenței la pacienți cu IC-FER, se preferă beta-blocantele în schimbul digoxinei, considerând faptul că digoxina nu controlează frecvența în timpul efortului fizic¹⁶⁷. Mai mult, beta-blocantele au efecte favorabile asupra mortalității și morbidității în IC sistolică *per se* (vezi mai sus). Combinația digoxină și un beta-blocant este mai eficientă decât un beta-blocant singur în controlul frecvenței ventriculare în repaus¹⁶⁸.

La pacienții cu IC-FEP, calciu-blocantele limitante de frecvență (verapamil și diltiazem) sunt o alternativă eficientă la beta-blocante dar nu sunt recomandate în IC-FER din cauza efectului lor inotrop negativ, care poate deprima și mai mult funcția sistolică a VS^{134,167}.

Combinația între digoxina plus BCC limitant de frecvență este mai eficientă decât un BCC singur în controlul frecvenței în repaus¹⁶⁹.

Evaluarea controlului frecvenței ventriculare la efort necesită fie monitorizare EKG ambulatorie, fie măsurarea frecvenței în timpul exercițiului fizic moderat.

Frecvența ventriculară optimă la pacienți cu IC și FA este neclară din cauză că singurul trial randomizat care compară controlul strict cu controlul tolerant a inclus foarte puțini pacienți cu IC¹⁷⁰.

În studiul *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure* (AF-CHF) (care arată rezultate similare între controlul frecvenței și controlul ritmului), frecvența ventriculară a fost de <80 b.p.m în repaus și <110 b.p.m în timpul unui test de efort (6 minute de mers ușor)¹⁷¹.

În cazuri extreme, ablația de nod AV și stimularea pot fi necesare; în aceste situații, la pacienți cu IC sistolică, TRC poate fi considerată în schimbul stimulării cardiace convenționale (vezi Secțiunea 9.2)¹⁶⁴.

10.1.2 Controlul ritmului

La pacienții cu IC cronică, o strategie de control al ritmului (inclusiv cardioversie farmacologică sau electrică) nu s-a dovedit a fi superioară unei strategii de control a frecvenței cardiace în reducerea mortalității sau morbidității¹⁷¹.

Această abordare este cea mai potrivită la pacienți cu o cauză reversibilă de FA (de exemplu, hipertiroidism) sau cu un factor precipitant evident (pneumonie recentă), și la cei care nu pot tolera AF după controlul optim al frecvenței și tratamentul IC. Amiodarona este

Recomandări pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu IC simptomatică (clasă funcțională II-IV NYHA), disfuncție sistolică de VS, FA persistentă/permanentă și fără dovadă a decompensării acute			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Pasul 1: beta-blocant			
Un beta-blocant este recomandat ca primă linie de tratament pentru controlul frecvenței ventriculare din cauza beneficiilor acestui tratament (reduce riscul de spitalizare pentru agravarea IC și reduce riscul de moarte subită).	I	A	92-98
Alternativă la Pasul 1			
(i) Digoxina este recomandată la pacienții ce nu tolerează un beta-blocant	I	B	113
(ii) Amiodarona poate fi considerată la pacienții ce nu tolerează un beta-blocant sau digoxina.	IIb	C	-
(iii) Ablația de nod AV și stimulare (posibil TRC) poate fi considerată la pacienții ce nu pot tolera niciunul din următoarele: beta-blocant, digoxină sau amiodaronă.	IIb	C	-
Pasul 2: Digoxina			
Digoxina este recomandată ca terapie de linia a doua suplimentar unui beta-blocant, pentru a controla frecvența la pacienții cu răspuns inadecvat la beta-blocant.	I	B	113
Alternativă la Pasul 2			
(i) Amiodarona poate fi considerată suplimentar unui beta-blocant sau digoxina (dar nu ambele) pentru a controla frecvența ventriculară la pacienții cu un răspuns inadecvat și care nu pot tolera combinația beta-blocant + digoxină.	IIb	C	-
(ii) Ablația de nod AV și stimulare (posibil TRC) poate fi considerată la pacienții cu răspuns inadecvat la două din următoarele trei: beta-blocant digoxină și amiodaronă.	IIb	C	-
FA = fibrilație atrială; AV = atrioventricular; FE = fracție de ejeție; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventricul stâng; NYHA = New York Heart Association. ^a Clasă de recomandare ^b Nivel de evidență ^c Referințe.			

singurul antiaritmie care ar trebui folosit la pacienți cu IC sistolică^{172,173}.

Rolul ablației pe cateter, ca mijloc de control al ritmului în insuficiența cardiacă, este în prezent incert^{174,175}.

La pacienții cu insuficiență cardiacă acută, cardioversia de urgență poate fi utilizată pentru a corecta instabilitatea hemodinamică accentuată (vezi Secțiunea 12.2).

10.1.3 Profilaxia tromboembolică

Profilaxia tromboembolică la pacienții cu IC și FA trebuie să se bazeze pe scorul CHA₂DS₂-VASC (Insuficiență cardiacă, Hipertensiune, Vârstă (x2), Diabet, Accident vascular cerebral (x2), Boală vasculară periferică, Vârstă 65-74 ani, Sex (feminin), vezi **Tabelul 17**), în concordanță cu ghidul ESC pentru FA din 2012^{166,179}. Majoritatea pacienților cu IC sistolică vor avea un scor de risc cu indicație clară (scor >2) sau opțional (scor=1), pentru tratament anticoagulant oral, cu toate că trebuie considerat riscul hemoragic (vezi mai jos).

Scorul HAS-BLED (Hipertensiune, Insuficiență renală/hepatică (1 punct fiecare), Accident vascular cerebral, Istoric sau predispoziție de sângerare, INR labil, Vârstă >65 ani, Consum de alcool sau droguri (1 punct fiecare) (**Tabelul 18**), în conformitate cu ghidul din 2010 al ESC pentru Fibrilație atrială^{166,180}.

Un procent important dintre pacienți vor avea un scor >3, ceea ce semnifică risc hemoragic important și impune atenție înainte de prescrierea unui tratament anticoagulant oral, cu o evaluare periodică (eventual corectarea factorilor de risc), dacă s-a început un tratament anticoagulant oral.

Noile anticoagulante orale, cum ar fi inhibitorii direcți de trombină și inhibitori ai factorului Xa, sunt contraindicate în insuficiența renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min)^{181,183}. În condițiile utilizării acestor medicamente la pacienții cu IC, o monitorizare pe termen lung a funcției renale este necesară. Nu se cunoaște nicio metodă de a antagoniza efectul acestor noi medicamente anticoagulante.

10.2 Aritmiile ventriculare

Aritmiile ventriculare sunt frecvente la pacienții cu IC, în special la cei cu dilatare ventriculară stângă și FE redusă. Monitorizarea ambulatorie EKG detectează extrasistole ventriculare la practic toți pacienții cu IC; de asemenea, sunt frecvente episoade de tahicardie ventriculară nesustținută, asimptomatice.

Studii anterioare au sugerat faptul că aritmiile ventriculare (frecvent extrasistole ventriculare și tahicardii ventriculare nesustținute) sunt asociate cu un prognostic prost în IC.

Recomandări pentru controlul ritmului la pacienții cu FA, IC simptomatică (clasă funcțională NYHA II-IV), disfuncție sistolică de VS, fără semne de decompensare acută

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Cardioversie electrică sau farmacologică cu amiodaronă poate fi considerată la pacienții cu simptome/semne persistente de IC în ciuda tratamentului farmacologic optim și controlului frecvenței ventriculare, pentru ameliorarea simptomelor.	IIb	C	-
Amiodaronă poate fi folosită înainte de (și după) cardioversia electrică eficientă pentru a menține ritmul sinusul.	IIb	C	-
Dronedaronă nu este recomandată deoarece crește riscul de spitalizare pentru motive cardiovasculare și riscul de moarte subită.	III	A	176, 177
Antiaritmicele de clasă I nu sunt recomandate deoarece cresc riscul de moarte subită.	III	A	178

FA = Fibrilație atrială; FE = fracție de ejeție; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventricul stâng; NYHA = New York Heart Association.
^a Clasă de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referințe

Anumite recomandări ale ghidurilor *American College of Cardiology/ American Heart Association/ESC* pentru managementul aritmiilor ventriculare și a riscului de moarte subită, care pot fi particulare pacienților cu IC sunt sumarizate mai jos. Rolul ablației pe cateter la pacienți cu IC, altul decât o terapie adjuvantă în aritmiile ventriculare refractare la tratament, este nesigur. Se recomandă consultarea secțiunii despre defibrilatoare implantabile (Secțiunea 9.1).

10.3 Bradicardia simptomatică și blocul atrio-ventricular

Cu toate că indicațiile pentru stimularea cardiacă la pacienții cu IC sunt similare cu ale altor pacienți, fiind descrise în ghidul ESC de stimulare cardiacă, există aspecte particulare în IC, dintre care:

- Înainte de implantarea unui stimulator convențional la un pacient cu IC-FER, evaluați necesitatea unui defibrilator cardiac implantabil TRC sau TRC- defibrilator (vezi Secțiunile 9.1 și 9.2).

Tabelul 17. Evaluarea riscului de AVC la pacienții cu fibrilație atrială

CHA ₂ DS ₂ -VASC	
Insuficiență cardiacă congestivă sau FEVS ≤40%	1
Hipertensiune	1
Vârsta ≥75 de ani	2
Diabet zaharat	1
AVC, accident ischemic tranzitor sau tromboembolism	2
Boală vasculară (infarct miocardic în antecedente, boală arterială periferică, ateromatозă aortică)	1
Vârsta între 65-74 de ani	1
Sexul feminin	1
Scorul maxim	9
scor CHA ₂ DS ₂ -VASC = 0: fără terapie antitrombotică	
CHA ₂ DS ₂ -VASC = 1: terapie anticoagulantă orală sau antiagregantă, de preferat anticoagulare orală.	
scor CHA ₂ DS ₂ -VASC = 2: se recomandă anticoagulare orală.	
CHA ₂ DS ₂ -VASC = Insuficiență cardiacă, Hipertensiune, Vârsta ≥75 (x2), Diabet, AVC (x2), Boală vasculară periferică, Vârsta 65-74, Sex feminin; IC = Insuficiență cardiacă; FEVS = fracție de ejeție ventricul stâng.	

Tabelul 18. Evaluarea riscului de sângerare la pacienții cu fibrilație atrială	
HAS-BLED	
Hipertensiune (tensiunea arterială sistolică >160 mmHg)	1
Funcție renală/hepatică alterată (1 punct fiecare)	1 sau 2
Accident vascular cerebral	1
Antecedente de sângerare/factori favorizanți	1
INR labil (dacă primește tratament anticoagulant oral)	1
Vârstnici (vârsta >65 de ani)	1
Medicamente (aspirină, AINS) sau consum de alcool (1 punct fiecare)	1 sau 2
Scor maxim	9
Un scor HAS-BLED ≥3 impune precauție în administrarea anti-coagulării orale și reevaluare periodică regulată.	
HAS-BLED = Hipertensiune, Funcție renală/hepatică anormală (1 punct fiecare), AVC, Predispoziție sau istoric de sângerare, INR labil, Bătrâni (>65), Medicamente/alcool (1 punct fiecare); AINS = anti-inflamatorii nesteroidiene.	

- Pentru că stimularea în ventriculul drept poate induce disincronism și poate agrava simptomele, la pacienții cu IC-FER ar trebui considerată TRC în schimbul stimulatoarelor convenționale (vezi Secțiunea 9.2).
- Stimularea fiziologică pentru a menține răspunsul cronotrop adecvat și sincronismul atrio-ventricular cu un sistem DDD este de preferat unui sistem de tip VVI atât la pacienții cu IC-FER, cât și la cei cu IC-FEP¹⁶⁵.
- Stimularea exclusiv în scopul inițierii și titrării terapiei cu beta blocante în absența unei indicații convenționale de stimulare nu este recomandată.

Recomandări privind prevenția tromboembolică la pacienți cu IC simptomatică (clasă funcțională II-IV NYHA) și FA paroxistică sau persistentă/permanentă			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Scorurile CHA ₂ DS ₂ -VASc și HAS-BLED (Tabelele 17 și 18) sunt recomandate pentru determinarea raportului risc-beneficiu (prevenție tromboembolică vs risc hemoragic) în anticoagularea orală	I	B	179, 180
Tratamentul anticoagulant oral este recomandat la toți pacienții cu FA paroxistică sau persistentă/permanentă și un scor CHA ₂ DS ₂ -VASc >1, în lipsa contraindicațiilor, indiferent dacă se folosește un tratament pentru controlul frecvenței sau ritmului (inclusiv după cardioversie eficientă).	I	A	184
La pacienții cu FA cu durată >48 h, sau cu FA de durată incertă, anticoagularea orală eficientă este recomandată pentru >3 săptămâni înainte de cardioversia electrică sau farmacologică.	I	C	-
Heparina nefracționată sau HGMM este recomandată pacienților care nu au fost anticoagulați și care necesită cardioversie electrică sau farmacologică de urgență.	I	C	-
Alternativă la heparina nefracționată sau HGMM			
ETE poate fi considerată la pacienții care nu primeau tratament anticoagulant oral și care necesită cardioversie electrică sau farmacologică de urgență.	IIb	C	-
Combinația dintre un anticoagulant oral și un antiagregant plachetar nu este recomandată la pacienții cu boală coronariană sau arterială cronică (>12 luni după un eveniment acut), din cauza riscului de sângerare înalt. Se recomandă simpla anticoagulare orală după 12 luni.	III	A	185
FA = fibrilație atrială; CHA ₂ DS ₂ -VASc = Insuficiență cardiacă, Hipertensiune, Vârstă ≥75 (x2), Diabet, AVC (x2), Boală vasculară periferică, Vârstă între 65-74, sex feminin; FE = fracție de ejeție; HAS-BLED = Hipertensiune, Funcție renală/hepatică anormală (1 punct fiecare), AVC, Predispoziție sau istoric de sângerare, INR labil, Vârstnici (> 65 de ani), Consum de medicamente/alcool (1 punct fiecare); IC = insuficiență cardiacă; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică, i.v. = intravenos; VS = ventricul stâng, ETE = ecografie transesofagiană			
^a Clasă de recomandare			
^b Nivel de evidență			
^c Referințe.			

Recomandări pentru managementul aritmiilor ventriculare la pacienții cu IC			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Este recomandată identificarea și corectarea potențialilor factori agravanți/precipitanți (diselectrolitemii, medicamente proaritmice, ischemia miocardică) la pacienți cu aritmii ventriculare.	I	C	-
Este recomandată optimizarea tratamentului cu IECA (sau BRA), beta-blocant și ARM la pacienții cu aritmii ventriculare.	I	A	87-100
Este recomandată revascularizarea miocardică la pacienții cu aritmii ventriculare și boală aterosclerotică coronariană (vezi Secțiunea 13.2).	I	C	-
Este recomandată implantarea unui defibrilator cardiac la pacienții cu aritmie ventriculară simptomatică sau susținută (tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară), status funcțional acceptabil și la care unul din obiectivele tratamentului este creșterea ratei de supraviețuire.	I	A	144-149
Amiodarona este recomandată la pacienții cu un DCI, care continuă să aibă aritmii ventriculare simptomatice sau șocuri repetate, în ciuda tratamentului medical optim și a reprogramării aparatului.	I	C	-
Ablația pe cateter este recomandată la pacienții cu DCI care continuă să aibă aritmii ventriculare ce cauzează șocuri repetate, care nu sunt prevenite prin tratament medical optim cu amiodaronă sau reprogramarea DCI.	I	C	-
Amiodarona poate fi considerată ca tratament pentru prevenția aritmiilor ventriculare simptomatice sau susținute la pacienții cu tratament medical optim și la care nu se dorește implantarea unui DCI.	IIb	C	-
Utilizarea de rutină a amiodaronei nu este recomandată la pacienții cu aritmii ventriculare nesusținute din cauza lipsei de beneficiu și eventualei toxicități.	III	A	172,173
Alte medicamente antiaritmice (în special agenți de clasă IC și dronedarona) nu ar trebui folosite la pacienții cu IC sistolică din motive de siguranță (agradează IC, proaritmice și deces).	III	A	176,178
IECA = inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; BRA=blocant de receptor al aldosteronului; IC = insuficiență cardiacă; DCI = defibrilator cardiac implantabil; ARM = antagonist al receptorilor mineralocorticoizi.			
^a Clasă de recomandare			
^b Nivel de evidență			
^c Referințe			

11. IMPORTANȚA ȘI MANAGEMENTUL ALTOR COMORBIDITĂȚI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE PĂSTRATĂ

11.1 Insuficiența cardiacă și comorbidități

Comorbiditățile sunt importante în IC din patru motive. În primul rând, ele pot afecta terapia folosită în tratamentul IC, cum ar fi imposibilitatea folosirii inhibitorilor de enzimă de conversie la unii pacienți cu disfuncție renală (vezi Secțiunea 7.2). În al doilea rând, medicamentele folosite în tratamentul comorbidităților pot agrava IC (AINS în artrite) (vezi Secțiunea 7.4). În al treilea rând, medicamentele folosite în IC pot interacționa cu cele pentru comorbidități (beta blocante cu beta agoniste pentru bronho-pneumopatie cronic obstructivă – BPOC) și astm, în acest mod scăzând aderența la tratament. În ultimul rând, comorbiditățile sunt asociate cu stare clinică agravată și sunt predictori de prognostic negativ în IC (diabetul). Aceste motive au determinat unele comorbidități să devină ținte ale tratamentului, de exemplu, anemia¹⁸⁷.

Managementul comorbidităților este o componentă cheie a îngrijirii complete a pacientului cu IC (vezi Secțiunea 14).

11.2 Anemia

Anemia (definită ca o concentrație a hemoglobinei <13 g/dL la bărbați și <12 g/dL la femei) este frecventă în IC, în special la pacienții spitalizați. Este mai frecventă la femei, bătrâni și pacienți cu afectare renală. Anemia se asociază cu stare clinică mai gravă, risc crescut de spitalizare pentru IC și scăderea supraviețuirii. Teste diagnostice standard sunt necesare la pacientul anemic. Cauzele remediabile trebuie tratate în mod obișnuit, deși de multe ori nu se identifică etiologia precisă. Corecția deficitului de fier utilizând fier i.v. a fost în mod special studiată la pacienții cu IC (vezi Secțiunea 11.14). Valoarea agenților stimulanți de eritropoietină, ca tratament al anemiei de etiologie necunoscută, este necunoscut, dar este în prezent testată într-un mare studiu clinic randomizat¹⁸⁷.

11.3 Angina

Beta blocantele sunt agenți eficienți pentru angină, dar, de asemenea, sunt esențiale în tratamentul IC sistolice. Alte câteva medicamente antianginoase au fost studiate pe un număr mare de pacienți cu IC sistolică și au părut să fie sigure (de exemplu, amlodipina^{188,189}, ivabradina^{112,122} și nitrații¹¹⁴⁻¹¹⁶). Eficiența altor agenți antianginoși, cum ar fi nicorandil sau ranolazina, este nesigură, în timp ce alte medicamente, în mod specific

verapamilul și diltiazemul, sunt considerate a fi nesigure la pacienți cu IC-FER (pot fi folosiți la pacienți cu IC-FEP¹³⁴). Revascularizarea percutană sau chirurgicală sunt metode alternative pentru tratamentul anginei (vezi Secțiunea 13). By-pass-ul aorto-coronarian poate reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienți cu IC-FER.

11.4 Astmul: vezi boala pulmonară cronică obstructivă

Vezi secțiunea 11.7.

11.5 Cașexia

Un proces generalizat de pierdere din toate compartimentele corpului (mușchii scheletici, țesut adipos – rezerve energetice – și țesut osos – osteoporoză), poate apărea la aproximativ 10-15% din pacienții cu IC, în special cei cu IC-FER. Această complicație severă se asociază cu agravarea simptomatologiei și capacității funcționale, spitalizări mai frecvente și scăderea supraviețuirii. Cașexia este definită ca pierdere involuntară, needematoasă a >6% din greutatea corporală, în ultimele 6-12 luni¹⁹². Cauzele sunt necunoscute, pot include nutriția deficitară, malabsorbția, balanță alterată între calorii și proteine, rezistență hormonală, activare imună pro-inflamatorie, dereglări neurohormonale și reducerea anabolismului. Tratamentele includ stimulante ale apetitului, exercițiu fizic și agenți anabolizanți (insulină, steroizi anabolizanți), în combinație cu suplimente alimentare, cu toate că niciunul nu și-a dovedit beneficiul, iar siguranța lor nu este cunoscută.

11.6 Cancerul

Câțiva agenți chimioterapici pot cauza (sau agrava) disfuncția sistolică de VS sau IC. Cele mai cunoscute sunt antraciclina (doxorubicina) și trastuzumab^{193,194}.

Dexrazoxanul poate oferi un grad de protecție cardiacă la pacienții ce primesc antraciclina. Pre- și post-evaluarea fracției de ejeție este esențială la pacienții ce primesc chimioterapie cardiotoxică^{193,194}.

Pacienții care dezvoltă disfuncție sistolică de VS nu mai necesită chimioterapie și trebuie să primească tratament standard pentru IC-FER. Iradierea mediastinală poate duce, de asemenea, la complicații cardiace pe termen lung, cu toate că folosirea mai puțin frecventă a dozelor mari în radioterapie a dus la o scădere a acestor probleme.

11.7 Boala pulmonară obstructivă cronică

BPOC-ul și astmul pot conduce la dificultăți de diagnostic, în special în IC-FEP^{24,25}. Aceste afecțiuni sunt asociate cu un status clinic mai grav și un prognostic mai prost. Beta blocantele sunt contraindicate în astm,

Recomandări pentru tratamentul farmacologic al anginei pectorale instabile la pacienții cu IC simptomatică (clasă funcțională II-III NYHA) și disfuncție sistolică de VS			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Pasul 1: Un beta-blocant			
Beta-blocantul este preferat a fi recomandat ca primă linie de tratament pentru ameliorarea anginei datorită beneficiilor asociate ale acestui tratament (reducând riscul de spitalizare în IC și moarte subită).	I	A	92-98
Alternative la beta-blocant:			
(i) Ivabradina ar trebui luată în considerare la pacienții în ritm sinusal care nu pot tolera beta-blocantele, pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient și sigur în IC).	IIa	A	112,122
(ii) Nitrat oral sau transcutan ar trebui luat în considerare la pacienții care nu pot tolera beta-blocantele, pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient și sigur în IC).	IIa	A	114-116
(iii) Amlodipina ar trebui luată în considerare la pacienții care nu pot tolera beta-blocantele, pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient și sigur în IC).	IIa	A	188, 189
(iv) Nicorandil ar trebui luat în considerare la pacienții care nu pot tolera beta-blocantele, pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient dar siguranța în IC este incertă).	IIb	C	-
(v) Ranolazina poate fi luată în considerare la pacienții care nu pot tolera beta-blocantele, pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient dar siguranța în IC este incertă).	IIb	C	-
Pasul 2: Adăugarea unui al doilea medicament antianginos			
Următoarele pot fi adăugate beta-blocantelor (sau ca alternativă), luând în considerare combinațiile nerecomandate mai jos.			
Adăugarea ivabradinei este recomandată când angina persistă în ciuda tratamentului cu un beta-blocant (sau alternativă), pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient și sigur în IC).			
Adăugarea unui nitrat oral sau subcutan este recomandată când angina persistă în ciuda tratamentului cu un beta-blocant (sau alternativă), pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient și sigur în IC).	I	A	114-116
Adăugarea amlodipinei este recomandată când angina persistă în ciuda tratamentului cu un beta-blocant (sau alternativă), pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient și sigur în IC).	I	A	188, 189
Adăugarea Nicorandilului poate fi luată în considerare când angina persistă în ciuda tratamentului cu un beta-blocant (sau alternativă), pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient dar siguranța în IC este incertă).	IIb	C	-
Adăugarea Ranolazinei poate fi luată în considerare când angina persistă în ciuda tratamentului cu un beta-blocant (sau alternativă), pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient dar siguranța în IC este incertă).	IIb	C	-
Pasul 3: Revascularizarea coronariană			
Revascularizarea coronariană este recomandată când angina persistă în ciuda tratamentului cu două medicamente antianginoase (vezi Secțiunea 13).	I	A	190, 191
Alternative la revascularizarea coronariană:			
Un al treilea medicament antianginos dintre cele listate mai sus poate fi considerat când angina persistă în ciuda tratamentului cu două medicamente anginoase excluzând combinațiile nerecomandate mai jos.	IIb	C	-
Următoarele NU sunt recomandate			
(i) Combinație între oricare dintre următoarele: ivabradină, ranolazină, și nicorandil, datorită siguranței nesigure.	III		-
(ii) Combinație între nicorandil și nitrat (datorită lipsei eficacității adiționale).	III	C	-
Diltiazem sau verapamil nu sunt recomandate datorită acțiunii lor inotrop negative și riscului de înrăutățire a IC.	III	B	134

FE = fracția de ejeție; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventricul stâng; NYHA = New York Heart Association.
a Clasă de recomandări
b Nivel de evidență
c Referințe

dar nu în BPOC, cu toate că se preferă un antagonist selectiv betal (bisoprolol, metoprolol succinat sau nebivolol)¹⁹⁵. Corticosteroizii orali cauzează retenție de sodiu și apă, ducând la posibila agravare a IC, dar această problemă nu apare la corticosteroizii inhalatori. BPOC-ul este un predictor independent de prognostic negativ în IC.

11.8 Depresia

Depresia este comună și este asociată cu un status clinic înrăutățit și un prognostic prost în IC. Poate contribui, de asemenea, la aderență scăzută și izolare socială. Un index de suspiciune mare este necesar pentru a pune diagnosticul, în special la bătrâni. Screeningul de rutină utilizând un chestionar validat este considerat practică medicală bună. Intervenția psihosocială și farmacologică sunt de ajutor.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei se cred a fi siguri, pe când antidepresivele triciclice nu sunt, deoarece pot cauza hipotensiune, înrăutățirea IC și aritmii¹⁹⁶.

11.9 Diabetul

Discalcemia și diabetul sunt foarte frecvente în IC, și diabetul este asociat cu un status funcțional mai precar și prognostic mai prost.

Diabetul poate fi prevenit prin tratament cu BRA și, posibil, IECA¹⁹⁷. Beta-blocantele nu sunt contraindicate în diabet și sunt la fel de eficiente în îmbunătățirea rezultatului terapeutic la pacienții diabetici ca și la indivizii nediabetici, deși diferite beta-blocante pot avea efecte variate asupra indicilor glicemici¹⁹⁸. Tiazolidionele (glitazonele) produc retenție de sodiu și apă și cresc riscul de înrăutățire a IC și a spitalizării, și astfel

ar trebui evitate (vezi recomandările, Secțiunea 7.4)¹³¹⁻¹³³. Metforminul nu este recomandat la pacienții cu disfuncție severă renală sau hepatică datorită riscului de acidoză lactică, dar este larg (și aparent în siguranță) folosit la alți pacienți cu IC¹⁹⁹. Siguranța noilor medicamente în IC este necunoscută.

11.10 Disfuncția erectilă

Disfuncția erectilă ar trebui tratată în modul obișnuit; inhibitorii 5 fosfodiesterazei nu sunt contraindicați decât la pacienții ce iau nitrați. Desigur, studii pe termen scurt au arătat că aceste medicamente au efect hemodinamic și alte efecte favorabile la pacienții IC-FER²⁰⁰. Sunt, totuși, raportate cazuri de inhibitori ai 5 fosfodiesterazei care au cauzat înrăutățirea obstrucției tractului de ejeție a VS la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, ceea ce poate fi un semn de îngrijorare pentru pacienții cu IC-FEP.

11.12 Guta

Hiperuricemia și guta sunt des întâlnite în IC și pot fi cauzate sau agravate de tratamentul diuretic. Hiperuricemia este asociată cu înrăutățirea prognosticului în IC-FER⁸⁰. Inhibitorii de xantin oxidază (alopurinol, oxipurinol) pot fi folosiți pentru a preveni guta, deși siguranța lor în IC-FER este neclară²⁰¹. Atacurile de gută sunt mai bine tratate cu colchicină decât cu AINS (deși colchicina nu ar trebui folosită la disfuncția renală severă și poate cauza diaree). Corticosteroizii intra-articulari sunt o alternativă pentru guta monoarticulară, dar corticosteroizii sistemici produc retenție de sodiu și apă.

11.13 Hiperlipemia

Nivele crescute de lipoproteine cu densitate moleculară mică sunt rar întâlnite în IC-FER, pacienții cu IC-FER avansată de obicei au concentrații scăzute a lipoproteinelor cu densitate moleculară mică, care este asociată cu un prognostic mai prost. Rosuvastatina nu a redus riscul compus mortalitate-morbiditate în două mari studii clinice randomizate pentru IC^{127,128}.

11.14 Hipertensiunea

Hipertensiunea este asociată cu creșterea riscului de apariție a IC, terapia antihipertensivă reduce clar incidența IC (cu excepția alfa-blocantelor adrenergice, care sunt mai puțin eficiente decât alte antihipertensive în prevenirea IC)²⁰². Inotrop negativele calciu-blocante (diltiazem și verapamil) nu ar trebui folosite pentru a trata hipertensiunea la pacienții cu IC-FER (dar sunt crezuți a fi siguri la pacienții cu IC-FEP), și monoxidul ar trebui evitat la pacienții cu IC-FER deoarece a crescut mortalitatea la pacienți într-un studiu clinic randomizat²⁰³. Dacă presiunea arterială este nu controlată cu IECA (sau BRA), beta-blocant, ARM și diuretic, hidralazină sau amlodipină (sau felodipină²⁰⁴), sunt agenți antihipertensivi ce sunt arătați a fi siguri în IC sistolică. Țintele presiunii arteriale recomandate de ghiduri de hipertensiune²⁰⁵ sunt aplicabile în IC. La pacienții cu ICA, nitrații i.v. (sau nitroprusiatul de sodiu) sunt recomandați pentru scăderea presiunii arteriale (vezi Secțiunea 12).

11.14 Deficiența de fier

Deficiența de fier poate contribui la disfuncție musculară în IC și cauzează anemie. Într-un singur studiu

Recomandări pentru tratamentul hipertensiunii la pacienții cu IC simptomatică (clasa II-IV NYHA) și disfuncție sistolică de VS			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Pasul 1			
Unul sau mai multe IECA (sau BRA), beta-blocante, și ARM este recomandat ca primă secundă sau terță linie terapeutică, datorită beneficiilor lor asociate (reducerea riscurilor de spitalizare în IC și a morții subite).	I	A	87,108-111
Pasul 2			
Un diuretic tiazidic (sau dacă pacientul este tratat cu diuretic tiazidic, trecerea la un diuretic de ansă) este recomandată când hipertensiunea persistă în ciuda tratamentului cu o combinație a cât mai multor IECA (sau BRA), beta-blocante și ARM.	I	C	-
Pasul 3			
Amlodipina este recomandată atunci când hipertensiunea persistă în ciuda tratamentului cu o combinație a câtor mai multe IECA (sau BRA), beta-blocante și ARM.	I	A	188, 189
Hidralazina este recomandată atunci când hipertensiunea persistă în ciuda tratamentului cu o combinație a cât mai multor IECA (sau BRA), beta-blocante, ARM și diuretic.	I	A	114-116
Felodipina ar trebui luată în considerare atunci când hipertensiunea persistă în ciuda tratamentului cu o combinație a cât mai multor IECA (sau BRA), beta-blocante, ARM și diuretic.	IIa	B	204
Moxodinitul NU este recomandat datorită îngrijorării în privința siguranței (mortalitate crescută).	III	B	203
Antagoniștii alfa receptorilor adrenergici NU sunt recomandați datorită îngrijorării în privința siguranței (activare neurohormonală, retenție de lichide, înrăutățirea IC).	III	A	202, 206, 207
IECA = inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanții receptorilor de angiotensină; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; ARM = antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi; NYHA = New York Heart Association.			
^a Clasă de recomandări			
^b Nivel de evidență			
^c Referințe.			

clinic randomizat, 459 de pacienți cu IC clasă II sau III NYHA, cu disfuncție sistolică, o concentrație a hemoglobinei între 9,5 și 13 g/dL, și deficiență de fier (vezi mai jos) au fost randomizați 2:1 în carboximaltoză ferică i.v. sau salină. În acest trial, deficiența de fier a fost diagnosticată atunci când feritina serică a fost <100 p/L sau când concentrația de feritină a fost între 100-299 p/L și saturația transferinei a fost <20%²⁰⁸. Pe durata a 6 luni de tratament, terapia cu fier a îmbunătățit auto-aprecierea globală a pacientului și clasa NYHA (ca și testul de distanță parcursă la 6 minute, și calitatea vieții în ceea ce privește sănătatea), și poate fi considerată tratament pentru acești pacienți. Efectul tratării deficitului de fier la pacienții cu IC-FEP și siguranța pe termen lung a terapiei cu fier în IC este necunoscută.

11.15 Insuficiența renală și sindromul cardiorenal

RFG este redusă la majoritatea pacienților cu IC, mai ales dacă este avansată, iar funcția renală este un puternic factor de predicție, independent în prognosticul IC.

Blocantele de renină-angiotensină-aldosteron (IECA, inhibitori de renină, BRA, ARM) cauzează frecvent o scădere a GRF, deși orice reducere este de obicei mică și nu ar trebui să ducă la întreruperea tratamentului decât cele subliniate (vezi **Tabelul Web 11**). Pe de altă parte, o scădere imediată și mare a RFG ar trebui să ridice suspiciunea de stenoză de arteră renală. Depleția de sodiu și apă (datorită diureticelor excesive sau pierderii de fluide prin vărsătură sau diaree) și hipotensiunea sunt binecunoscute cauze de disfuncție renală, dar mai puțin cunoscut este că hipervolemia, IC dreaptă și congestia venoasă renală pot de asemenea cauza disfuncție renală. Alte cauze de disfuncție renală sunt obstrucția prostatică și medicamentele nefrotoxice cum ar fi AINS-urile și anumite antibiotice (trimetoprim și gentamicina), toate cele care nu ar trebui considerate (și corectate sau evitate) la pacienții cu IC cu agravarea disfuncției renale. Diureticele tiazidice pot fi mai puțin eficiente la pacienții cu RFG foarte scăzut, iar anumite medicamente cu excreție renală (digoxin, insulină, sau heparină cu greutate moleculară mică) se pot acumula la pacienții cu disfuncție renală. Uneori, termenul de „sindrom cardiorenal” este folosit pentru a descrie concomitent insuficiența cardiacă și renală (și „sindromul cardiorenal-anemic,” dacă există și anemie)²⁰⁹.

Insuficiența renală cronică sau acută este o problemă particulară la pacienții cu ICA și este discutată în continuare în Secțiunea 12.

11.16 Obezitatea

Obezitatea este un factor de risc pentru IC și complică diagnosticul pentru aceasta cauzează dispnee, in-

toleranță la efort, umflarea gleznelor, și poate avea ca rezultat imagine ecocardiografică slabă. Indivizii obezi au nivele scăzute de peptid natriuretic. Obezitatea este mai des întâlnită în IC-PEF decât în IC-REF, deși este posibil ca diagnosticarea greșită să poată explica cel puțin o parte din diferența în prevalență. Obezitatea ar trebui manageriată după cum recomandă celelalte ghiduri²¹⁰.

11.17 Obstrucția prostatică

Blocantele receptorilor alfa adrenergici cauzează hipotensiune și retenție de sodiu și apă, și pot fi nesiguri în IC cu disfuncție sistolică (vezi Secțiunea 11.13)^{202,206,207}. Pentru aceste motive sunt preferați inhibitorii de 5 alfa reductază. Obstrucția prostatică ar trebui exclusă la bărbații cu funcție renală în scădere.

11.18 Disfuncția renală

Vezi Secțiunea 11.15.

11.19 Tulburări de somn și tulburări respiratorii legate de somn

Pacienții cu IC frecvent au tulburări de somn; cauzele sunt multe, incluzând congestia pulmonară (ducând la ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă) și terapia diuretică ce cauzează diureză nocturnă. Anxietatea și alte probleme psihologice pot, de asemenea, duce la insomnie, iar examinarea istoricului somnului face parte din tratamentul complet al pacientului cu IC (vezi Secțiunea 14). Până la o treime din totalul pacienților cu IC au tulburări respiratorii legate de somn^{211,212}. Apneea în somn este motiv de îngrijorare la pacienții cu IC deoarece duce la hipoxemie intermitentă, hipercapnie și stimulare simpatică. Apneea obstructivă în somn de asemenea creează episoade recurente de presiune negativă intratoracică și crește postsarcina ventriculului stâng. Este mai des întâlnită la pacienții obezi și a căror parteneri de somn relatează că pacientul sforăie sau prezintă somnolență diurnă (este posibil ca pacientul să nu fie conștient de aceste aspecte). Totuși, nu toți pacienții cu apnee obstructivă în somn sunt obezi. Prevalența apneei centrale (incluzând respirația Cheyne-Stokes) în IC este incertă și este posibil să fi scăzut prin folosirea răspândită a beta-blocanților și TRC. Screeningul pentru diagnostic și tratament a apneei în somn este discutat în altă secțiune^{211,212}. Diagnosticul, în momentul de față, necesită polisomnografie nocturnă. Suplimentarea nocturnă cu oxigen, presiunea pozitivă în flux continuu, presiunea pozitivă în dublu flux, și servo-ventilația adaptabilă pot fi folosite în tratamentul hipoxemiei nocturne.

12. INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

Insuficiența cardiacă acută (ICA) este termenul folosit pentru a descrie apariția bruscă sau schimbarea simptomelor sau semnelor de IC. Este o condiție amenințătoare de viață ce necesită intervenție medicală imediată, și, de obicei, duce la spitalizare de urgență. În majoritatea cazurilor, ICA apare ca rezultat al deteriorării la pacienți diagnosticați anterior cu IC (IC-FER sau IC-FEP), toate aspectele tratamentului cronic descrise în acest ghid fiind în totalitate aplicabile acestor pacienți. ICA poate fi prima prezentare a unei IC (IC *de novo*). ICA poate fi cauzată de orice aspect anormal al funcției cardiace (Tabelul Web 3). La pacienții cu IC preexistentă de obicei decelăm clar factorul declanșator sau precipitant (aritmie sau oprirea tratamentului diuretic la un pacient cu IC-FER și suprasarcină volemică sau hipertensiune severă la pacienții IC-FEP) (Tabelul 19). Gravitatea poate varia, mulți pacienți descriind o perioadă de câteva zile sau chiar săptămâni de deteriorare (lipsă de aer crescândă, edeme), dar alții intrând în IC în ore sau minute (în asociere cu infarct miocardic acut). Pacienții pot prezenta un spectru de condiții, pornind de la edem pulmonar amenințător de viață sau șoc cardiogen, până la o condiție caracterizată, predominant, prin edem periferic crescând.

Tabelul 19. Factori precipitanți și cauze de insuficiență cardiacă acută
Situații ce duc de obicei la deteriorare rapidă
• Aritmie rapidă sau bradicardie severă/tulburări de conducere
• Sindrom coronarian acut
• Complicație mecanică a sindromului coronarian acut (de exemplu, ruptură de sept interventricular, ruptură de cordaj valvular mitral, infarct de ventricul drept)
• Embolism pulmonar acut
• Criza hipertensivă
• Tamponada cardiacă
• Disecția de aortă
• Chirurgie sau probleme perioperatorii
• Cardiomiopatie peripartum
Situații ce duc de obicei la o deteriorare mai puțin rapidă
• Infecții (incluzând endocardita infecțioasă)
• Exacerbarea în BPOC/astm
• Anemia
• Insuficiență renală
• Noncomplanța la dietă/tratament medicamentos
• Cauze iatrogene (prescrierea de AINS sau corticosteroizi; interacțiuni medicamentoase)
• Aritmie, bradicardie, și tulburări de conducere ce nu duc la schimbarea bruscă, severă a ritmului cardiac
• Hipertensiunea necontrolată
• Hipotiroidismul sau hipertiroidismul
• Abuzul de alcool sau droguri
ICA — insuficiență cardiacă acută; BPOC — boală pulmonară obstructivă cronică; AINS — antiinflamatoare nesteroidiene.

Diagnosticul și tratamentul sunt de obicei efectuate în paralel, în special la pacienții care sunt gravi, iar ma-

nagementul lor trebuie inițiat prompt. Monitorizarea atentă a funcțiilor vitale ale pacientului este esențială în timpul evaluării și tratamentului inițiale (vezi Secțiunea 12.3 și 12.4), iar unii pacienți sunt cel mai bine tratați în unitatea de terapie intensivă coronarieni. Deși scopurile imediate ale tratamentului sunt să îmbunătățească simptomatologia și stabilizarea hemodinamică a pacientului, managementul pe termen lung, incluzând dispensarizarea post-externare, este la fel de importantă pentru a preveni recurențele și pentru a îmbunătăți prognosticul în IC-FER. Dispensarizarea pre-post spital ar trebui să urmeze recomandările subliniate în altă secțiune a acestui ghid, atunci când sunt aplicabile.

12.1 Evaluarea inițială și monitorizarea pacienților

Trei evaluări paralele trebuie făcute în decursul evaluării inițiale a pacientului, fiind ajutate de investigațiile listate în Figura 4.

- Are pacientul IC sau există o altă cauză pentru simptomele sau semnele lui (boală pulmonară cronică, anemie, insuficiență renală, embolism pulmonar)?
- Dacă pacientul nu are IC, există un factor precipitant și este necesar tratamentul imediat sau corecția factorului (de exemplu, o aritmie sau un sindrom coronarian acut)?
- Este condiția pacientului amenințătoare de viață datorită hipoxemiei sau hipotensiunii, ducând la hipoperfuzia organelor vitale (inimă, rinichi, și creier)?

12.2 Tratamentul insuficienței cardiace acute

Deseori, tratamentul trebuie administrat în paralel cu diagnosticarea (vezi algoritmul de tratament, Figura 5). Deși nu sunt „bazate pe dovezi“ în aceeași măsură ca în cazul tratamentului pentru IC cronică, medicamentele cheie sunt oxigenul, diureticele și vasodilatatoarele. Opioidul și inotropii sunt folosiți mai selectiv, și suportul mecanic circulator este rareori necesar. Ventilația noninvasivă este deseori folosită în multe centre, dar ventilația invazivă este necesară doar la o minoritate a pacienților.

12.2.1 Terapia farmacologică

12.2.1.1 Managementul acut

Oxigenul

Oxigenul poate fi indicat pentru a trata hipoxemia ($SpO_2 < 90\%$), care este asociată cu o creștere a riscului de mortalitate pe termen scurt. Oxigenul nu trebuie folosit de rutină la pacienții nonhipoxemici deoarece

cauzează vasoconstricție și o reducere a debitului cardiac²⁰⁴.

Diureticele

Majoritatea pacienților cu dispnee cauzată de edem pulmonar obțin ameliorare simptomatică rapidă după administrarea i.v. de diuretic, ca rezultat al unei acțiuni venodilatatoare imediate, și ulterior scoaterii lichidului. Doza optimă și calea de administrare (bolus sau intravenos continuu) sunt incerte. Un mic studiu randomizat recent a comparat injecția bolus la 12 ore cu administrarea intravenoasă continuă și doză mică (egală cu doza orală preexistentă) cu doză mare (2,5x doza orală precedentă), folosind un model factorial 2 x 2²¹³. Nu au existat diferențe în compararea celor două tratamente pentru end-pointurile primare (evaluarea subiectivă globală a pacientului și modificări ale creatininei serice). Comparativ cu strategia cu doză mică, strategia cu doză mare a fost, în plus, asociată cu o îmbunătățire mai mare a unor rezultate secundare (incluzând dispneea), dar asta în schimbul înrăutățirii mai rapide a funcției renale. La pacienții cu edeme periferice rezistente (și ascită), o combinație de diuretic de

ansă și tiazidic (bendroflumetiazid) sau diuretic tizidic-like (metolazonă) poate fi necesar pentru a ajunge la o diureză adecvată (vezi **Tabelul Web 15**)^{225,226}. Această combinație potentă de obicei este necesară numai pentru câteva zile și necesită monitorizare atentă pentru a evita hipopotasemia, disfuncția renală și hipovolemia.

Opioidele

Opioidele cum ar fi morfina pot fi folosite la unii pacienți cu edem pulmonar acut pentru că reduc anxietatea și ameliorează suferința asociată cu dispneea. Opioidele sunt considerate ca fiind venodilatatoare, reducând presarcina, și pot reduce și acțiunea centrului simpatic. În schimb, opioidele induc greață (necesitând administrarea concomitentă de antiemetice, dintre care unul, ciclizina²²⁷ are activitate vasoconstrictoare) și deprimă centrul respirator, potențial crescând nevoia pentru ventilație invazivă.

Vasodilatatoarele

Deși vasodilatatoarele, cum ar fi nitroglicerina (**Tabelul 20**), reduc presarcina și postsarcina și cresc volumul bătaie, nu există dovezi puternice cum că ar

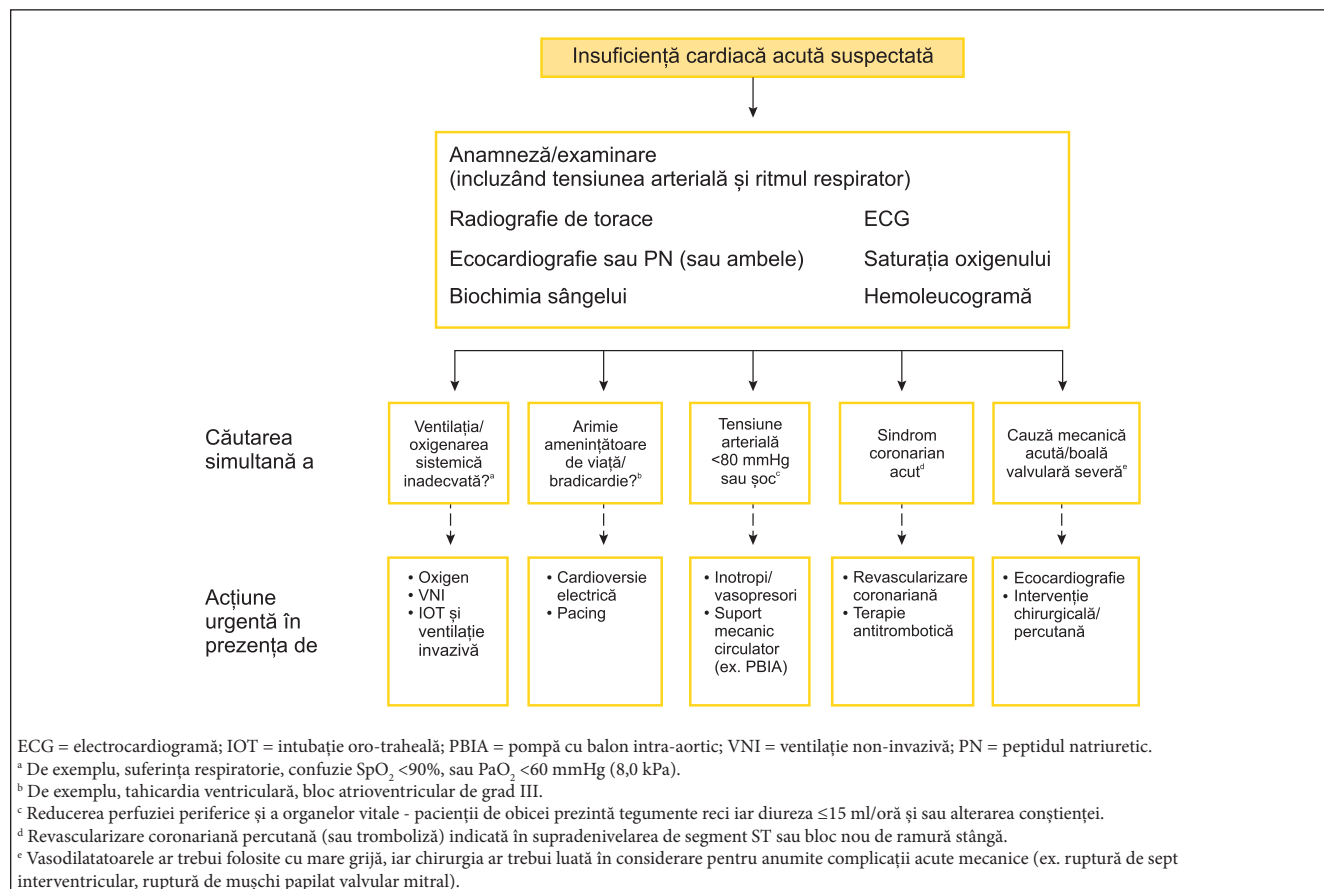


Figura 4. Evaluarea inițială a pacientului suspectat de insuficiență cardiacă acută. ECG = electrocardiogramă; oro-traheală; PBIA = pompă cu balon intra-aortică; VNI = ventilație noninvazivă; PN = peptidul natriuretic; IOT = intubație.

ameliora dispneea sau ar îmbunătăți alte rezultate clinice^{218,220}. Vasodilatatoarele sunt probabil cele mai folosite la pacienții cu hipertensiune și ar trebui evitate la pacienții cu tensiune sistolică <90 mmHg. Scăderile excesive ale tensiunii arteriale ar trebui de asemenea evitate pentru că hipotensiunea este asociată cu o rată mai mare a mortalității la pacienții cu ICA. Vasodilatatoarele ar trebui folosite cu precauție la pacienții cu stenoză mitrală sau aortică semnificativă.

Nesiritidul

Nesiritidul – un BNP uman ce acționează ca vasodilatator – s-a demonstrat recent că ar reduce dispneea într-o mică, dar semnificativă statistic, măsură, când este adăugat la tratamentul convențional (în principal diuretic)²²⁸.

Inotrop pozitivele

Folosirea unui inotrop cum ar fi dobutamina (**Tablelul 21**) ar trebui rezervată pacienților cu o reducere atât de severă a fluxului cardiac, încât perfuzia organelor vitale este compromisă. Acești pacienți sunt aproape mereu hipotensivi („în șoc”). Inotropii cauzează tahicardie sinusală și pot induce ischemie miocardică și aritmii. Există o îngrijorare de lungă durată cum că ar putea crește mortalitatea. Există o rațiune farmacologică pentru folosirea levosimendanului (sau a unui inhibitor de 3 fosfodiesterazei, cum ar fi milrinona), dacă se consideră necesară contracararea efectelor beta-blocante.

Vasopresoarele

Medicamentele cu puternică acțiune vasoconstrictoare arterială periferică, cum ar fi norepinefrina (**Tablelul 21**) sunt administrate uneori pacienților bolnavi sever, cu hipotensiune marcată. Acești agenți sunt administrați pentru a crește tensiunea arterială și pentru a redistribui fluxul cardiac al nivelului extremităților către organele vitale. Totuși, acest lucru este în detrimentul unei creșteri a presarcinii ventriculului stâng, iar aceste medicamente au reacții adverse similare cu cele ale inotrop pozitivelor (cele mai folosite dintre aceste medicamente, norepinefrina și epinefrina, au activitate inotropă). Folosirea lor ar trebui restricționată la pacienții cu persistența hipoperfuziei în ciuda presiunii de umplere cardiacă adecvată.

Dopamina

În doze mari (>5 ug/Kg/min), dopamina are acțiune inotropă și vasodilatatoare. La doze mai mici (<3 ug/Kg/min), dopamina poate avea activitate dilatatoare arterială renală selectivă și poate promova natriureza, deși este încă incert. Dopamina poate cauza hipoxemie²²⁹. Saturația arterială a oxigenului ar trebui monitorizată, și administrată suplimentare de oxigen, dacă este necesar.

Alte terapii farmacologice

Profilaxia tromboembolismului cu heparină și alte anticoagulante ar trebui folosite, în afară de cazul în care sunt contraindicate sau inutile (datorită tratamentului existent cu anticoagulante orale)²¹⁴⁻²¹⁶. Tolvapan-ul (un

Tabelul 20. Venodilatatoarele intravenoase folosite în insuficiența cardiacă acută

Vasodilatator	Dozaj	Efecte adverse principale	Altele
Nitroglicerina	Începe cu 10-20 µg/min, crește până la 200 µg/min	Hipertensiune, cefalee	Toleranță la folosire continuă
Isosorbit dinitrat	Începe cu 1 mg/h, crește până la 10 mg/h	Hipertensiune, cefalee	Toleranță la folosire continuă
Nitroprusiat	Începe cu 0,3 µg/kg/min și crește până la 5 µg/kg/min	Hipotensiune, toxicitate la izocianat	Fotofobie
Nesiritida	Bolus 2 µg/kg + infuzie 0,01 µg/kg/min	Hipotensiune	

* Nu este disponibil în multe țări din Societatea Europeană de Cardiologie.

Tabelul 21. Medicamente inotrop pozitive sau vasopresoare sau ambele folosite în tratamentul insuficienței cardiace acute

	Bolus	Rata de infuzie
Dobutamina	Nu	2-20 µg/kg/min (β+)
Dopamina	Nu	<3 µg/kg/min: efect renal (δ+)
		3-5 µg/kg/min: inotrop (β+)
		>5 µg/kg/min: (β+), vasopresor (α+)
Milrinonă	25-75 µg/kg în 10-20 min	0,375-0,75 µg/kg/min
Enoximonă	0,5-1,0 mg/kg în 5-10 min	5-20 µg/kg/min
Levosimendan ^a	12 µg/kg în 10 min (opțional) ^b	0,1 µg/kg/min, ce poate fi scăzută la 0,05 sau crescută la 0,2 µg/kg/min
Norepinefrină	Nu	0,2-1,0 µg/kg/min
Epinefrină	Bolus: 1 mg poate fi administrat i.v. în timpul resuscitării, repetat la fiecare 3-5 min	0,05-0,5 µg/kg/min

^a De asemenea vasodilatator.

^b Bolusul nu este recomandat la pacienții hipotensivi (presiunea arterială sistolică <90 mmHg).

α = alfa adrenoreceptori; β = beta adrenoreceptori; δ = receptori de dopaminergici.

antagonist de receptori ai vasopresinei V2) poate fi folosit în tratarea pacienților cu hipotensiune rezistentă (setea și deshidratarea sunt reacții adverse recunoscute)²³⁰.

12.2.1.2 După stabilizare

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei/ blocanți ai receptorilor de angiotensină

La pacienții cu FE redusă care nu primesc deja IECA (sau BRA), acest tratament ar trebui început cât mai repede posibil, atât cât permite tensiunea arterială și funcția renală (vezi recomandările în Secțiunea 7.2.1 și **Tabelul Web 11**). Dozele ar trebui să crească cât mai mult posibil înainte de externare, și un plan conceput pentru a termina titrarea finală după externare.

Beta-blocantele

La pacienții cu FE scăzută care nu primesc deja beta-blocante, acest tratament ar trebui început cât mai devreme, după stabilizare, atât cât permite tensiunea arterială și funcția renală (vezi recomandările în Secțiunea 7.1 și **Tabelul Web 12**). Dozele ar trebui să crească cât mai mult posibil înainte de externare, și un plan conceput pentru a termina titrarea finală după externare. S-a arătat că tratamentul cu beta-blocante poate fi continuat la mulți pacienți în cursul unui episod de decompensare și pornit în siguranță înainte de externare, după un episod de decompensare.

Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM)

La pacienții cu FE scăzută care nu primesc deja ARM, cât permite funcția renală și potasemia (vezi recomandările în Secțiunea 7.2 și **Tabelul Web 13**). Cum doza de ARM necesară în tratamentul IC are efecte minime asupra tensiunii arteriale, chiar și la pacienții relativi hipotensivi putem administra ARM încă de la prezentare. Dozele ar trebui crescute cât mai mult posibil înainte de externare, și un plan conceput pentru a termina titrarea finală după externare.

Digoxinul

La pacienții cu FE redusă, digoxinul poate fi folosit pentru a controla frecvența cardiacă în fibrilația atrială, în special dacă nu a fost posibilă creșterea dozelor de beta-blocant. Digoxinul poate asigura beneficii în simptomele patologice și reduce riscul de spitalizare în IC la pacienții cu disfuncție severă de VS (vezi recomandările în Secțiunea 7.2.6).

12.2.2 Terapia nonfarmacologică/ nonintervențională
În mod obișnuit, restricționăm aportul de sodiu la <2 g/zi și aportul de lichide la <1,5-2,0 l/zi, în special (cel din urmă în hiponatremie) în managementul episodului acut de IC, ce se asociază cu un status hipervolemie, deși nu există dovezi solide care să susțină aceste gesturi terapeutice.

12.2.2.1 Ventilația

Ventilația non-invazivă

Ventilația cu presiune pozitivă continuă (CPAP) și ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă (NIPPV) ameliorează dispneea și îmbunătățesc anumiți parametri fiziologici (saturația de oxigen) la pacienții cu edem pulmonar acut. Totuși, un SCR a arătat că niciun tip de ventilație nu reduce mortalitatea sau frecvența intubării endotraheale, comparativ cu terapia standard, care include nitrați (în 90% din cazuri) și opioizi (la 51% din pacienți)²¹⁷. Acest rezultat este contrastant cu rezultatele metaanalizelor unor studii mici, realizate anterior.

Ventilația non-invazivă poate fi folosită ca terapie complementară pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu edem pulmonar și detresă respiratorie severă sau la cei de la care nu se obține un răspuns adecvat sub terapie medicamentoasă. Contraindicațiile sunt hipotensiunea, voma, suspiciunea de pneumotorax și starea de conștiență alterată.

Intubația endotraheală și ventilația invazivă

Indicația primară pentru intubația endotraheală și ventilația invazivă este insuficiența respiratorie acută care conduce la hipoxemie, hipercapnie și acidoză. Epuizarea fizică, starea de conștiență alterată și incapacitatea de a menține și proteja căile respiratorii sunt alte motive care aduc în discuție intubația și ventilația.

12.2.2.2 Suportul circulator mecanic

Balonul intraaortic de contrapulsatie

Indicațiile convenționale pentru balonul intraaortic de contrapulsatie (BIAC) includ suportul circulator înaintea corecției chirurgicale a unor complicații mecanice acute specifice (ruptură de SIV și insuficiență mitrală acută), miocardita acută severă, și în cazuri particulare, la pacienții cu ischemie miocardică acută sau infarct înainte, în timpul și după revascularizarea intervențională sau chirurgicală. Nu există dovezi ale beneficiului BIAC în alte forme de șoc cardiogenic²³¹. Mai recent, BIAC și alte tipuri de suport circulator temporar au fost utilizate pentru a susține pacienții până la implantarea unui dispozitiv de asistare ventriculară sau până la transplantul cardiac (vezi Secțiunea 13.5).

Recomandări de tratament în insuficiența cardiacă acută			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref ^c
Pacienți cu congestie pulmonară/edem fără șoc			
Un diuretic de ansă i.v. este recomandat pentru ameliorarea dispneei și congestiei. Simptomele, diureza, funcția renală și ionograma trebuie monitorizate regulat în timpul tratamentului cu diuretic i.v.			
Oxygenoterapia cu flux înalt este recomandată pacienților cu saturație a oxigenului <90% sau PaO ₂ <60 mmHg (8,0 kPa) pentru corecția hipoxemiei.	I	C	-
Profilaxia tromboembolismului (ex. cu HGMM) este recomandată la pacienții care nu sunt deja anticoagulați și fără contraindicații pentru anticoagulare, pentru a reduce riscul de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară.	I	A	214-216
Ventilația non-invazivă (ex. CPAP) trebuie luată în considerare la pacienții dispneici cu edem pulmonar și o frecvență respiratorie >20 respirații/min pentru a îmbunătăți dispneea și a reduce hipercapnia și acidoza. Ventilația non-invazivă poate reduce tensiunea arterială și nu ar trebui utilizată la pacienții cu o tensiune arterială sistolică <85 mmHg (tensiunea arterială trebuie monitorizată regulat pe parcursul acestui tratament).	IIa	B	217
Un opioid i.v. (împreună cu un antiemetic) trebuie luat în considerare la pacienții anxioși, neliniștiți pentru a atenua aceste simptome și a ameliora dispneea. Starea de conștiență și efortul ventilator trebuie monitorizate frecvent pentru că opioizii pot deprima respirația.	IIa	C	-
O perfuzie cu nitrat trebuie luată în considerare la pacienții cu congestie pulmonară/edem și o tensiune arterială sistolică >110 mmHg, care nu au stenoză mitrală sau aortică severă, pentru a reduce presiunea în capilarele pulmonare și rezistența sistemică vasculară. Nitrații pot ameliora dispneea și congestia. Simptomele și tensiunea arterială trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului cu nitrați i.v.	IIa	B	218, 219
O perfuzie cu nitroprusiat de sodiu poate fi luată în considerare la pacienții cu congestie pulmonară/edem și o tensiune sistolică >110 mmHg care nu au stenoză mitrală sau aortică severă, pentru a reduce presiunea capilară pulmonară și rezistența vasculară sistemică. Este recomandată prudența la pacienții cu infarct miocardic acut. Nitroprusiatul poate ameliora dispneea și congestia. Simptomele și tensiunea arterială trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului i.v. cu nitroprusiat.	IIb	B	220
Agenții inotrop pozitivi NU sunt recomandați decât dacă pacientul este hipotensiv (tensiune arterială sistolică <85 mmHg), hipoperfuzat sau în șoc din considerente de siguranță (aritmii ventriculare și atriale)	III	C	-
Pacienți cu hipotensiune, hipoperfuzie sau șoc			
Cardioversia electrică este recomandată dacă aritmia atrială sau ventriculară pare a contribui la instabilitatea hemodinamică pentru a restabili ritmul sinusal și a îmbunătăți simptomatologia.	I	C	-
O perfuzie cu un inotrop pozitiv (ex. dobutamină) trebuie avut în vedere la pacienții cu hipotensiune (tensiune arterială sistolică <85 mmHg) și/sau hipoperfuzie pentru a crește debitul cardiac, tensiunea arterială și pentru a îmbunătăți perfuzia periferică. ECG-ul trebuie monitorizat în continuu pentru că agenții inotrop pozitivi pot cauza aritmii și ischemie miocardică.	IIa	C	-
Suportul mecanic pe termen scurt trebuie avut în vedere (ca "bridge to recovery") la pacienții sever hipoperfuzati în ciuda terapiei inotrop pozitive și cu o cauză potențial reversibilă (miocardită virală) sau o cauză potențial corectabilă chirurgical (ruptură acută de sept interventricular).	IIa	C	-
O perfuzie cu levosimendan (un inhibitor de fosfodiesterază) poate fi avută în vedere pentru a anula efectul betablocantelor, dacă betablocantele sunt considerate a contribui la hipoperfuzie. ECG-ul trebuie monitorizat continuu pentru că agenții inotrop pozitivi pot cauza aritmii și ischemie miocardică. Măsurătoarea intra-arterială a TA trebuie luată în considerare.	IIb	C	-
Un vasopresor (dopamină sau noradrenalină) trebuie luat în considerare la pacienții în șoc cardiogenic, în ciuda tratamentului cu inotrop pozitiv, pentru a crește TA și perfuzia organelor vitale. ECG-ul trebuie monitorizat deoarece acești agenți pot cauza aritmii și/sau ischemie miocardică. Măsurătoarea intra-arterială a TA trebuie luată în considerare.	IIb	C	-
Suportul mecanic circulator pe termen scurt poate fi luat în considerare (ca "bridge to decision") la pacienții care se deteriorează rapid înainte ca o evaluare diagnostică și clinică să poată fi realizată.	IIb	C	-
Pacienții cu un SCA			
PCI primar imediat (sau CABG în cazuri particulare) este recomandat dacă există supradenivelare de segment ST sau BRS nou instalat pentru a reduce gradul de necroză miocardică și a reduce riscul de moarte prematură.	I	A	221
Alternativa la PCI sau CABG Terapie trombolitică intravenoasă este recomandată dacă PCI/CABG nu pot fi realizate, dacă există supradenivelare de segment ST sau BRS nou instalat pentru a reduce gradul de necroză miocardică și a reduce riscul de moarte prematură.	I	A	222
PCI precoce (sau CABG la anumiți pacienți) este recomandat în caz de SCA fără supradenivelare de segment ST pentru a reduce riscul de recurență a SCA. Revascularizarea urgentă este recomandată la cei instabili hemodinamic.	I	A	221
Eplerenone este recomandată pentru a reduce riscul de deces și riscul de spitalizare de cauză cardiovasculară la pacienții cu FEVS ≤40%.	I	B	107
Un IEC (sau un sartan) este recomandat la pacienții cu FEVS ≤40%, după stabilizare, pentru a reduce riscul de deces, infarctul miocardic recurent și spitalizarea pentru IC.			
Un betablocant este recomandat la pacienții cu FEVS ≤40%, după stabilizare, pentru a reduce riscul de deces și de infarct miocardic recurent.	I	B	223
Un opioid i.v. (împreună cu un antiemetic) trebuie avut în vedere la pacienții cu angină pectorală pentru a ameliora acest simptom (precum și dispneea). Starea de conștiență și efortul ventilator trebuie monitorizate frecvent după administrare pentru că pot deprima respirația.	IIa	C	-
Pacienți cu FiA și AV rapidă	I	A	184
Pacienții trebuie anticoagulați (cu heparină), dacă nu sunt deja anticoagulați și fără contraindicații pentru anticoagulare, imediat ce FiA este descoperită pentru a reduce riscul de embolie arterială ischemică și AVC	I	C	-
Conversia electrică este recomandată la pacienții cu instabilitate hemodinamică cauzată de FiA și la care conversia rapidă la ritm sinusal este necesară pentru a ameliora rapid starea clinică.	I	C	-
Cardioversia electrică sau farmacologică cu amiodaronă trebuie luată în considerare la pacienții la care este luată decizia de a restaura ritmul sinusal în regim non-urgent (controlul ritmului). Această strategie trebuie aplicată doar la cei cu un prim episod de FiA cu durată de <48 de ore (sau la pacienții fără tromb atrial la ETE).	I	C	-
Administrarea intravenoasă a unui glicozid cardiac poate fi utilizată pentru controlul rapid al AV			
Dronedaronă nu este recomandată din considerente de siguranță (creșterea riscului de spitalizare de cauză cardiovasculară și un risc crescut de moarte prematură), în special la pacienții cu FEVS ≤40%.	III	A	176
Clasa I de antiaritmice nu este recomandată din motive de siguranță (crește riscul de moarte prematură în special la pacienții cu disfuncție de VS.	III	A	178

Recomandări de tratament în insuficiența cardiacă acută (continuare)			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref ^c
Pacienții cu bradicardie severă sau bloc			
Pacingul este recomandat la pacienții instabili hemodinamic din cauza bradicardiei sau blocului pentru a îmbunătăți condiția clinică a pacientului.		C	-
IEC = inhibitori de enzimă de conversie; SCA = sindrom coronarian acut; FiA = fibrilație atrială; CABG = coronary artery bypass graft; CPAP = continuous positive airway pressure; ECG = electrocardiogramă; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; IC = insuficiență cardiacă; i.v. = intravenos; BRS = bloc de ramură stângă; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; VS = ventricul stâng; PaO ₂ = presiunea parțială a oxigenului; PCI = percutaneus coronary intervention; ETE = ecografie transesofagiană; AVC = accident vascular cerebral; TA = tensiune arterială			
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referințe.			

Dispozitive de asistență ventriculară

Dispozitivele de asistență ventriculară și alte forme de suport circulator mecanic (SCM) pot fi utilizate ca terapie de legătură sau pe termen lung la anumiți pacienți (vezi secțiunea 13.5).

12.2.2.3 Ultrafiltrarea

Ultrafiltrarea venovenoză este utilizată uneori pentru îndepărtarea suprasarcinii de volum la pacienții cu IC²³², deși este rezervat de cele mai multe ori celor ne-responsivi la tratamentul cu diuretice.

12.3 Monitorizare invazivă

12.3.1 Cateterism intra-arterial

Insertia unui cateter intra-arterial ar trebui luată în considerare doar la pacienții cu IC persistentă și tensiune arterială sistolică scăzută în ciuda tratamentului.

12.3.2 Cateterismul arterei pulmonare

Cateterismul inimii drepte nu are un rol bine stabilit în managementul IC acute, dar poate ajuta în tratamentul unei minorități a pacienților cu IC acută (și cronică). Cateterismul arterei pulmonare ar trebui luat în considerare doar la pacienții:

- care sunt refractari la tratamentul farmacologic
- care sunt persistent hipotensivi
- la care presiunea de umplere a VS este incertă
- la care se are în vedere chirurgia cardiacă.

În primul rând, trebuie exclusă posibilitatea ca hipotensiunea să fie cauzată de o presiune de umplere a VS inadecvată, situație în care terapia diuretică și vasodilatatoare trebuie redusă. Pe de altă parte, o presiune de umplere a VS sau/și o rezistență sistemică înaltă poate beneficia de o altă strategie farmacologică (de exemplu, terapie inotropă sau vasodilatatoare), în funcție de TA. Măsurarea rezistenței pulmonare (și a reversibilității acesteia) face parte din protocolul preoperator în transplantul cardiac.

12.4 Monitorizarea după stabilizare

Frecvența cardiacă, TA, și SaO₂ trebuie monitorizate continuu cel puțin în primele 24 de ore de la internare, și apoi, frecvent. Simptomele relevante pentru IC (de

exemplu, dispneea) și cele relevante pentru efectele adverse ale tratamentului utilizat (de exemplu, amețea) trebuie evaluate zilnic. Hidratarea, diureza, greutatea, presiunea jugulară, dar și încărcarea pulmonară și edemele periferice (și ascita, dacă există) trebuie măsurate zilnic pentru a putea corecta excesul volemic. Ureea, creatinina, potasiul și sodiul trebuie monitorizate zilnic în timpul terapiei i.v. și când este inițiat tratamentul cu antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau când sunt modificate dozele acestora.

12.5 Alte investigații

După tratamentul inițial al episodului acut, fiecare pacient trebuie investigat pentru a determina cauza IC (dacă IC este nouă) și factorii precipitanți (dacă IC a fost diagnosticată). Scopul este identificarea unor cauze tratabile sau reversibile (Tabelul 19).

12.6 Pregătirea pentru externare

Înainte de a lua în considerare externarea, episodul acut de IC trebuie să se fi rezolvat, în special congestia trebuie să fie absentă și o schemă de diuretic oral trebuie să fie stabilită, de minim 48 de ore²³⁴⁻²³⁶.

Tabelul 22. Ținte de tratament în insuficiența cardiacă acută

Imediată (UPU/STI/UTIC)
• Tratarea simptomelor
• Oxigenarea
• Îmbunătățirea statusului hemodinamic și a perfuziei de organ
• Limitarea leziunilor cardiace și renale
• Prevenția tromboembolismului
• Minimizarea internării în ATI
Intermediară (în spital)
• Stabilizarea pacientului și optimizarea strategiei terapeutice
• Inițierea și titrarea medicației
• Dispozitive de asistență ventriculară la anumiți pacienți
• Identificarea etiologiei și a comorbidităților
Managementul înainte de externare și pe termen lung
• Plan de strategie de follow-up
• Înlăurarea în program de management, educație și inițierea modificărilor stilului de viață
• Planificarea creșterii/optimizării dozelor
• Asigurarea evaluării pentru dispozitiv de asistență ventriculară
• Prevenirea reinternării precoce
• Ameliorarea simptomelor, calității vieții și supraviețuirii
STI = secția de terapie intensivă; UPU = unitatea de primiri urgențe; UTIC = unitatea de terapie intensivă coronarieni

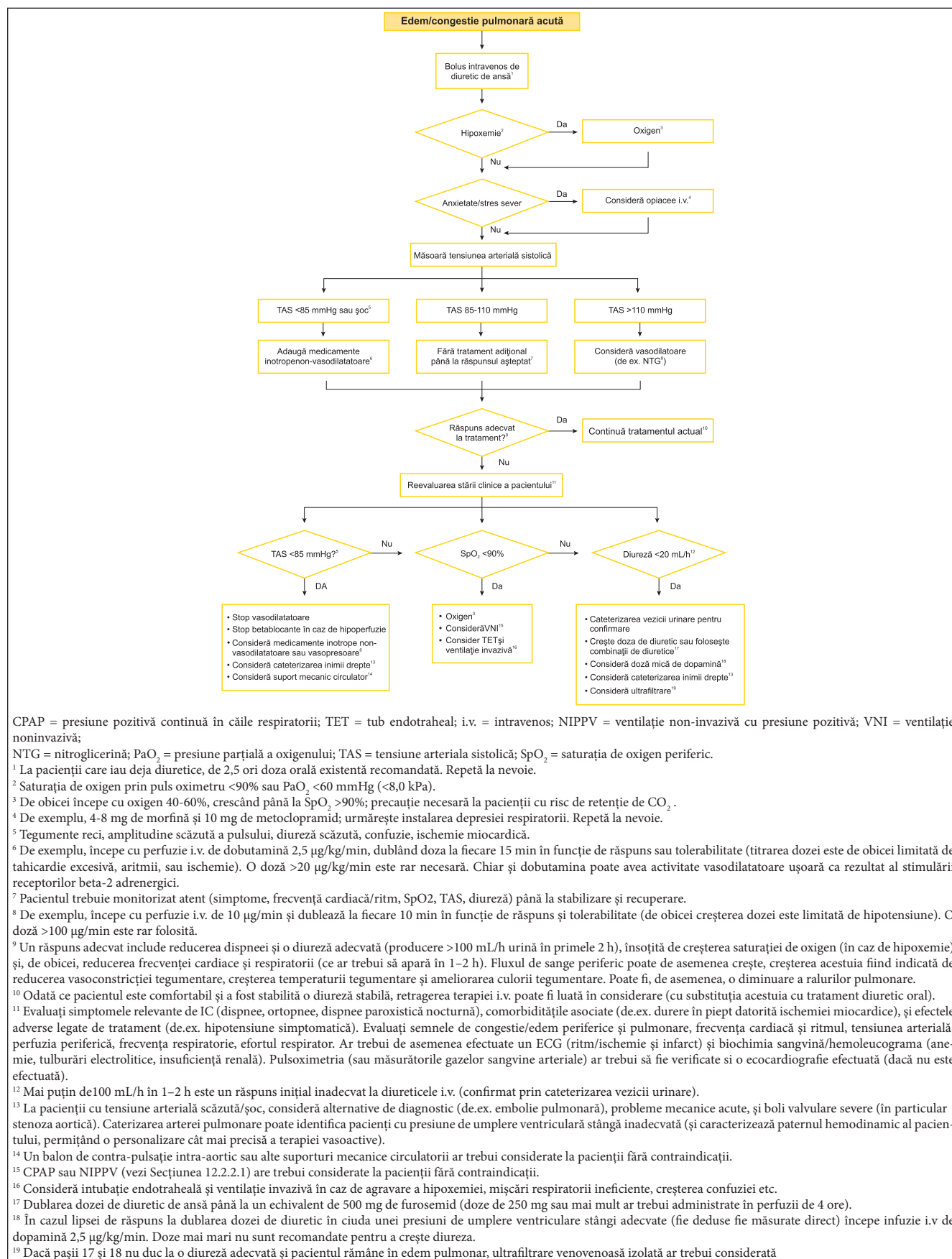


Figura 5. Algoritm de management al edemului/congestiei pulmonare acute.

Tratamentul pe termen lung (inclusiv cu beta-blocant) trebuie să fie optimizat atât cât este posibil, iar pacientul și familia vor fi instruiți în administrarea acestuia. Managementul înainte și după externare trebuie să corespundă standardelor HFA²³⁶. Obiectivele tratamentului în diferitele etape ale managementului pacienților cu IC sunt rezumate în **Tabelul 22**.

12.7 Populații speciale de pacienți

12.7.1 Pacienți cu sindrom coronarian acut concomitent

Pacienții cu sindrom coronarian acut concomitent trebuie evaluați și tratați în conformitate cu ghidurile de sindrom coronarian acut actuale^{237,238}. Angiografia și revascularizarea sunt indicate. Acestea trebuie făcute cât mai repede în caz de instabilitate hemodinamică, și în urgență în șocul cardiogenic. Dacă instabilitatea hemodinamică persistă în ciuda tratamentului medicamentos optimal, BIAC trebuie inserat înainte de coronarografie și revascularizare. Instabilitatea hemodinamică persistentă poate fi cauzată de complicații mecanice ale IMA (ruptură de mușchi papilar), care pot fi identificate prin ecocardiografie și pot necesita corecție chirurgicală urgentă.

12.7.2 Insuficiența ventriculară dreaptă izolată

Insuficiența ventriculară dreaptă nou-instalată poate apărea secundar unui SCA (și va fi tratată așa cum este descris mai sus) și în urma unui tromboembolism pulmonar masiv (vezi ghidurile de embolie pulmonară²³⁹). În ambele situații, diureticele și vasodilatatoarele trebuie utilizate cu grijă sau evitate, pentru a nu reduce umplerea VD. Insuficiența ventriculară dreaptă progresivă izolată poate apărea la pacienții cu hipertensiune pulmonară. Inhibitorii de fosfodiesterază tip V, antagoniștii de endotelină și analogii de prostaglandină pot ajuta la scăderea rezistenței pulmonare (vezi ghidurile²⁴⁰).

12.7.3 Insuficiența cardiacă cu sindrom cardiorenal

IC acută agravată, sau tratamentul acesteia, sau ambele, pot cauza o degradare a funcției renale (as-numitul sindrom cardiorenal de tip I) în până la o treime din pacienți și este asociat cu o supraviețuire mai slabă și spitalizare prelungită. Un sindrom renocardiac (as-numitul sindrom cardiorenal de tip III), caracterizat de o funcție cardiacă în declin, ca urmare a suprasarcinii de volum cauzate de către insuficiența renală acută, poate apărea, dar este rar întâlnit. Principalele probleme în managementul acestor pacienți constau în limitarea utilizării inhibitorilor sistemului RAA și în suprasarcina de volum și uremia progresivă, care pot necesi-

ta dializă. De multe ori este necesară colaborarea cu un nefrolog.

12.7.4 Insuficiența cardiacă acută preoperatorie

IC acută poate apărea la pacienți înainte (din cauza infarctului preoperator), în timpul și după (complicațiile mecanice și tamponada cardiacă trebuie excluse) chirurgia cardiacă. Managementul specializat al acestor pacienți este descris în detaliu în altă parte²⁴¹ și poate implica utilizarea suportului mecanic, inclusiv circulația extracorporală (CEC).

12.7.5 Cardiomiopatia peripartum

Un grad înalt de suspiciune este necesar pentru a evita diagnosticul tardiv al acestei situații grave al cărei management este descris în detaliu în altă parte^{242,243}.

12.7.6 Boala cardiacă congenitală la adult

Pacienții cu boală cardiacă congenitală la vârstă adultă (BCCA) reprezintă o populație heterogenă. Diagnosticul și managementul IC la acești pacienți poate fi foarte complex, iar colaborarea strânsă cu un centru terțiar de referință este obligatorie. Pacienții cu BCCA se pot prezenta cu IC din cauza unei scăderi a FEVS, a unei FE reduse a VD, sau insuficiență ventriculară dreaptă subpulmonară (vezi Secțiunea 12.7.2). Pacienții cu cord unicameral, fie neoperați sau tratați paliativ printr-o procedură Fontan, sunt în mod special dificil de evaluat și tratați. IRM-ul cardiac și proba de efort sunt foarte valoroase în evaluarea acestora, dar achiziția și interpretarea datelor necesită expertiză de specialitate^{66,244}.

Nu există multe SRC care să ghideze tratamentul la pacienții cu BCCA. Există, totuși, un număr de principii empirice de tratament:

- leziunile hemodinamice reziduale sau noi trebuie căutate în primul rând
- valoarea IEC, a sartanilor și a betablocantelor în BCCA este controversată, putând fi nocive la unii pacienți, cum ar fi cei cu circulație Fontan (vezi ghidurile ESC²⁴⁵)
- vasodilatatoarele arteriale pulmonare pot fi utile la unii pacienți cu hipertensiune pulmonară (vezi ghidurile ESC²⁴⁰)
- rolul CRTT este necunoscut
- transplantul cardiac este o opțiune, dar poate fi periclitat de factori precum anatomie cardiovasculară complexă și disfuncție hepatică sau renală.

13. REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ ȘI CHIRURGIA, INCLUSIV CHIRURGIA VALVULARĂ, DISPOZITIVELE DE ASISTENȚĂ VENTRICULARĂ ȘI TRANSPLANTUL

13.1 Revascularizarea coronariană

Revascularizarea chirurgicală (și percutană) este indicată pentru ameliorarea anginei pectorale la pacienții cu ICDS sau ICDD, iar revascularizarea chirurgicală este indicată din motive de prognostic la alți pacienți cu BCA, în special la cei cu boală trivasculară sau stenoză de trunchi. Indicațiile detaliate pentru revascularizarea coronariană se găsesc în altă parte⁷¹.

Această secțiune se concentrează asupra noilor progrese în IC. Studiul *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH) a abordat rolul în sens larg al revascularizării chirurgicale la pacienții cu ICDS și BCA mai puțin severă¹⁹¹. Pacienții cu FEVS <35% și BCA care aveau indicație chirurgicală au fost randomizați în CABG plus terapie medicamentoasă sau doar terapie medicamentoasă. Pacienții înrolați erau tineri (vârstă medie 60 de ani), predominant bărbați (8%), și erau în clasa NYHA I (11%), II (52%) sau III (34%). Clasa lor CCS de angină a fost 0 în 36%, I în 16%, II în 43%, III în 4% și IV în 1%. Cei mai mulți dintre pacienți au avut BCA bivasculară (31%) sau trivasculară (60%), iar 68% au avut stenoză severă de IVA; foarte puțini (2%) au avut stenoză de trunchi. Rezultatul primar (mortalitatea din orice cauză) nu a fost redus de CABG. Totuși, CABG a redus mortalitatea din cauză cardiovasculară (RRR 19%) și moartea din orice cauză sau spitalizarea din cauză cardiovasculară (RRR 26%). Acest studiu ar putea duce la extinderea indicației de CABG la pacienții cu caracteristici asemănătoare, cu boală bivasculară.

Balanța risc-beneficiu pentru CABG la pacienții fără angină/ischemie sau fără miocard viabil rămâne incertă. Pacienții cu >10% de miocard disfuncțional, dar viabil, au probabilitate mai mare de a beneficia de revascularizare (iar cei cu <10%, mai puțin probabil să beneficieze), deși această abordare asupra selecției pacienților nu este dovedită. Mai multe tehnici non-invasive pot fi utilizate pentru evaluarea viabilității miocardice (**Tabelul 7**). Imagistica nucleară are sensibilitate mare, în timp ce tehnicile utilizate pentru evaluarea rezervei contractile au o sensibilitate mai scăzută, dar o specificitate mai înaltă. IRM cardiac este excelent pentru evaluarea cicatricii transmurale, dar nu este mai eficient în detectarea viabilității.

Opțiunea de PCI sau CABG trebuie făcută de către Heart Team, incluzând un specialist în IC, și trebuie să

se orienteze în funcție de gravitatea BCA, posibilitatea de revascularizare completă, prezența valvulopatiilor și prezența comorbidităților.

Recomandări pentru revascularizarea miocardică la pacienții cu IC cronică și disfuncție sistolică de VS			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref ^c
CABG este recomandat la pacienții cu angină și stenoză semnificativă de trunchi, care pot fi abordați chirurgical și cu speranță de supraviețuire >1 an cu statut funcțional bun, pentru a reduce riscul de moarte prematură.	I	C	-
CABG este recomandat la pacienții cu angină și BCA bi- sau trivasculară inclusiv stenoză de LAD, care pot fi abordați chirurgical și cu speranță de supraviețuire >1 an cu statut funcțional bun, pentru a reduce riscul de spitalizare din cauză cardiovasculară și riscul de moarte prematură din cauză cardiovasculară.	I	B	191
Alternative la CABG: PCI-ul poate fi considerat o alternativă la CABG la categoriile de pacienții neabordabili chirurgical descriși mai sus.	IIb	C	-
CABG și PCI NU sunt recomandate la pacienții fără angină și fără miocard viabil.	III	C	-

CABG = coronary artery bypass graft; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventricul stâng; PCI = percutaneous coronary intervention.
^a Clasă de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referințe.

13.2 Reconstrucția ventriculară

Valoarea reconstrucției ventriculare în timpul căreia țesutul cicatriceal este înlăturat, cu scopul de a obține un volum și o formă a VS mai fiziologice, este incert și nu a adus beneficii în studiul STICH²⁴⁶. Această tehnică nu este recomandată de rutină și este discutată în detaliu în ghidurile de revascularizare⁷¹.

13.3 Chirurgia valvulară

Valvulopatiile cauzează sau agravează IC. Această secțiune abordează pe scurt probleme relevante pentru IC, iar cititorul este îndrumat către cele mai recente ghiduri de valvulopatii ale ESC²⁴⁷.

13.3.1 Stenoza aortică

Principala problemă la pacienții cu disfuncție sistolică de VS este entitatea stenoză aortică (SA) cu „flux scăzut, gradient scăzut” (suprafață valvulară <1 cm², FEVS <40%, gradient mediu <40 mmHg) pentru ca unii pacienți pot avea SA severă, iar alții pseudo-stenoză aortică (adică flux diminuat la nivelul valvei aortice, fără a exista o obstrucție, ci volum bătăie scăzut). În aceste cazuri, ecocardiografia de stres cu dobutamină poate ajuta la diferențierea între aceste două tipuri de pacienți și poate aduce informații asupra rezervei contractile care are importanță prognostică. La pacienții cu SA strânsă și FEVS redusă, indivizii cu rezervă contractilă au o mortalitate operatorie mai scăzută și un prognostic mai bun.

Dacă gradientul mediu este >40 mmHg, nu există teoretic o valoare minimă a FEVS pentru protezarea valvulară la pacienții simptomatici cu SA severă. Totuși, o recuperare semnificativă a funcției VS este posibilă doar atunci când FEVS redusă este cauzată de presarcina excesivă și nu de o cicatrice miocardică.

Tratamentul medicamentos trebuie optimizat, deși vasodilatatoarele (IEC, sartanii, BCC, hidralazina și nitrații) pot cauza hipotensiune la pacienții cu SA severă și trebuie utilizate cu precauție. Optimizarea tratamentului nu trebuie să întârzie decizia de a interveni chirurgical. La pacienții care nu se califică pentru protezare (boală pulmonară severă), TAVI trebuie luat în considerare.

13.3.2 Regurgitarea aortică

Valvuloplastia sau protezarea valvei aortice este recomandată la toți pacienții simptomatici și asimptomatici cu regurgitare aortică severă și FEVS $<50\%$, care pot fi operați. Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare și la cei cu regurgitare aortică severă și VSTD >70 mm sau VSTS >50 mm (sau >25 mm/m² suprafață corporală la cei mici de statură). Chirurgia este indicată pentru a reduce riscul de deces, iar IC și funcția VS se ameliorează de obicei după operație.

Este important să nu se confunde incompetența aortică ușoară spre moderată, secundară dilatării VS, cu dilatarea VS și disfuncția sistolică cauzate de regurgitarea aortică severă primară.

13.3.3 Regurgitarea mitrală

Evaluarea regurgitării mitrale este complexă, mai ales la cei cu disfuncție sistolică (și evaluarea funcției sistolice este complicată în prezența regurgitării mitrale – vezi Secțiunea 4.1). Diferențierea între regurgitarea mitrală primară și cea secundară este crucială (vezi mai jos).

Decizia de a recomanda chirurgia trebuie să ia în considerare simptomele, vârsta, FiA, funcția sistolică a VS deprimată, hipertensiunea pulmonară și posibilitatea de reparare a valvei, care sunt cei mai importanți predictorii pentru rezultatul post-operator.

Regurgitarea mitrală primară (organică)

În regurgitarea mitrală primară cauzată de foițe cu flail, un VSTS >40 mm este asociat cu mortalitate crescută indiferent dacă pacientul este tratat medical sau chirurgical. Când FEVS este $<30\%$, o reparare chirurgicală durabilă poate ameliora simptomele, deși efectul său pe supraviețuire este necunoscut. În această situație, decizia de a opera trebuie să țină cont de răspunsul la terapia medicamentoasă, comorbidități și de posibi-

litatea ca valva să fie reparată (mai degrabă decât înlocuită).

Regurgitarea mitrală secundară

Aceasta apare pentru că dilatarea și remodelarea VS duc la deficit de coaptare. Terapia medicamentoasă eficientă, care poate reversa remodelarea VS, poate reduce regurgitarea mitrală funcțională și toate eforturile trebuie îndreptate către optimizarea tratamentului la acești pacienți. Regurgitarea mitrală ischemică este un tip particular de regurgitare mitrală secundară care poate fi mai adecvată pentru repararea chirurgicală. Pantru că este frecvent o condiție dinamică, probele de stres sunt importante în evaluare. O creștere a orificiului regurgitant (>13 mrrP), ca urmare a efortului fizic, este asociată cu un prognostic mai prost. Chirurgia valvulară și coronariană simultană trebuie luată în considerare la pacienții simptomatici cu disfuncție sistolică de VS, artere coronare cu posibilitate de revascularizare chirurgicală și dovezi de viabilitate. Predictorii ai unei evoluții nefavorabile a plastiei includ distanța mare între mușchii papilari, restricție severă a mișcării foiței posterioare, dilatarea a VS (VSTD >65 mm). La acești pacienți, protezarea mitrală, mai degrabă decât valvuloplastia, este recomandabilă. În prezența FiA, ablația și închiderea urechii stângi sunt preferate. În cazuri particulare, plastia poate fi considerată pentru a evita sau amâna transplantul. Rolul chirurgiei în regurgitarea mitrală severă cu disfuncție sistolică severă de VS la pacienții care nu pot fi revascularizați sau au cardiomiopatie non-ischemică este îndoielnic, și la cei mai mulți este preferată terapia convențională. În anumite cazuri, plastia trebuie avută în vedere pentru a evita sau amâna transplantul. La cei cu indicație de plastie sau cu risc chirurgical înalt se poate practica intervenția percutană pentru ameliorarea simptomelor²⁵⁰.

13.4 Transplantul cardiac

Transplantul cardiac este tratamentul acceptat pentru IC în stadiul terminal^{251,252}. Deși studii controlate nu au fost conduse, există un consens conform căruia transplantul – în condițiile unei selecții adecvate – crește semnificativ supraviețuirea, capacitatea de efort și calitatea vieții, comparativ cu tratamentul convențional.

În afară de lipsa de donatori, principalele provocări în transplantul cardiac sunt consecințele eficienței limitate și complicațiile tratamentului imunosupresor pe termen lung (respingerea anticorp-mediată, infecția, hipertensiunea, insuficiența renală și vasculopatia arterelor coronare). Indicațiile și contraindicațiile transplantului sunt sumarizate în **Tabelul 23**.

13.5 Suportul mecanic circulator

SMC este un termen care include diferite metode utilizate pentru asistența pe termen lung sau scurt la pacienți cu IC acută sau cronică. O varietate de termeni au fost utilizați pentru a descrie aceste tehnologii (**Tabelul 24**)^{211,253}. Cea mai mare experiență există cu SMC în IC terminală, inițial ca tratament temporar până la transplant (BTT), dar, mai recent, ca „*destination therapy*” (DT).

Tabel 23. Transplantul cardiac – indicații și contraindicații	
Possibili candidați	IC terminală cu simptome severe, prognostic prost, fără alte opțiuni terapeutice
	Motivați, bine informați și stabili emoțional
	Capabili de a fi complianți la tratamentul intensiv postoperator
Contraindicații	Infecție activă
	Boală arterială periferică sau cerebrovasculară severă
	Consum curent de alcool sau droguri
	Cancer tratat în ultimii 5 ani
	Ulcer peptic nevindectat
	Trombembolism recent
	Insuficiență renală semnificativă (clearance <50 mL/min)
	Insuficiență hepatică semnificativă
	Boală sistemică pluriorganică
	Alte comorbidități importante cu prognostic prost
	Instabilitate emoțională sau boală psihică netratată
	Rezistență pulmonară înaltă, fixă (>4-5 unități Wood și gradient transpulmonar mediu >15 mmHg)

IC = insuficiență cardiacă

Tabelul 24. Termeni care descriu variate utilizări ale suportului mecanic circulator (SMC)	
Bridge to decision (BTD):	Utilizarea SMC la pacienții cu colaps circulator acut și risc imediat de moarte pentru susținere până când o evaluare clinică completă poate fi efectuată și opțiuni terapeutice adiționale pot fi evaluate.
Bridge to candidacy (BTC):	Utilizarea SMC pentru a ameliora funcția terminală de organ, pentru a transforma un pacient ineligibil pentru transplant în unul eligibil.
Bridge to transplantation (BTT):	Utilizarea SMC pentru a menține în viață un pacient cu risc înalt de deces înainte de transplant, înainte de găsirea unui donator.
Bridge to recovery (BTR):	Utilizarea SMC pentru a ține pacientul în viață până la reluarea funcției intrinseci cardiace, când se poate înlătura SMC.
Destination therapy (DT):	Utilizarea pe termen lung a SMC este o alternativă la transplant la pacienții cu IC în stadiu terminal ineligibili pentru transplant.

SMC = suport mecanic circulator

13.5.1 Insuficiența cardiacă în stadiu terminal

Pentru anumite categorii de pacienți cu IC în stadiu terminal, transplantul rămâne „gold standard”-ul, asociindu-se cu supraviețuire bună pe termen lung. Totuși, din cauza numărului crescut de pacienți cu IC terminală, a numărului limitat de organe, a dezvoltării tehnologiei, suportul circulator mecanic (MCS) cu un dispozitiv de asistare a VS (LVAD) sau un dispozitiv de asistare biventricular (BiVAD) devin o alternativă viabilă pentru unii dintre acești pacienți. Inițial, MCS a fost utilizat pe termen scurt, ca tratament temporar până la

transplant (**Tabelul 24**), dar în prezent este utilizat pe termen lung, ca „*destination therapy*” (DT), la pacienții neeligibili pentru transplant. Dispozitivele de asistare ventriculară pot deveni o alternativă mai accesibilă la transplant, ratele de supraviețuire la 2-3 ani la pacienții atent selecționați ce beneficiază de cele mai noi dispozitive cu flux continuu fiind mult mai bune, comparativ cu terapia medicală singulară^{254,255}. Pacienții care beneficiază de aceste dispozitive au, de asemenea, o supraviețuire post-transplant comparabilă cu a celor ce nu necesită bridging. Cu toate acestea, în ciuda dezvoltării tehnologiei, hemoragiile, trombemboliile (ambele fiind cauză de AVC), infecțiile și defecțiunile dispozitivelor rămân complicații importante; aceste probleme, împreună cu costurile ridicate ale dispozitivelor și ale procedurii de implantare, au limitat utilizarea lor pe scară largă. Se recomandă ca astfel de dispozitive să fie implantate și verificate la centre terțiare de tratament a insuficienței cardiace, de către cardiologi și chirurghi supraspecializați în tratamentul insuficienței cardiace. În mod ideal, în aceste centre ar trebui să se efectueze și transplant cardiac. La unii pacienți, remodelarea favorabilă a VS și îmbunătățirea statusului funcțional în timpul MCS permit înlăturarea dispozitivului („*bridge-to-recovery*” – BTR).

Acest obiectiv poate fi atins la unii pacienți cu cardiomiopatie non-ischemică, dar este mai probabilă în cazul pacienților cu o etiologie acută fulminantă, dar reversibilă, de IC, precum miocardita²⁵⁶. Un alt concept în utilizarea MCS îl reprezintă folosirea acesteia pentru a permite recuperarea disfuncției de organ, așa numita „*bridge to candidacy*” (BTC), ce poate permite pacienților neeligibili să devină eligibili pentru transplant. Însă, decizia dificilă de a înceta MCS trebuie luată în cazul în care pacientul nu devine eligibil sau dacă DT nu este posibil.

În mod tipic, pacienții cu IC terminală care sunt luați în considerare pentru MCS sunt sub suport inotrop i.v. continuu (**Tabelul 25**)^{211,253,257}. Evaluarea funcției ventriculare drepte este crucială deoarece disfuncția sistolică de VD post-operator crește semnificativ mortalitatea perioperator și reduce supraviețuirea până la transplant și după acesta. În consecință, un dispozitiv BiVAD, mai degrabă decât LVAD, ar trebui luat în considerare la pacienții cu disfuncție biventriculară sau cu risc crescut de a dezvolta disfuncție de VD după implantare de LVAD. Trimiterea către un centru specializat, înaintea apariției disfuncției de VD, este preferabilă. Într-adevăr, implantarea timpurie a unui dispozitiv de asistare ventriculară la pacienții mai puțin severi

(FEVS <25%, consum maxim de oxigen <12 ml/kg/min și care necesită suport inotrop doar intermitent), și înainte de apariția disfuncției de ventricul drept sau a insuficienței multiorgan, determină rezultate mai bune posttransplant. Pacienții cu infecție activă, disfuncție severă renală, hepatică sau pulmonară, sau cu status neurologic incert după un stop cardiac resuscitat sau secundar șocului cardiogen, nu sunt, în mod uzual, candidați pentru BTT sau DR, dar pot fi candidați pentru BTC.

Tabelul 25. Pacienți potențial eligibili pentru implantarea unui dispozitiv de asistare ventriculară
Pacienți cu simptome severe >2 luni, în ciuda tratamentului medical optimal și a terapiei cu dispozitive, și una din următoarele:
• FEVS <25% și, dacă este măsurat, VO ₂ maxim <12 ml/kg/min
• >3 spitalizări pentru IC în ultimile 12 luni fără o cauză precipitantă evidentă
• Dependența de terapie inotropă i.v.
• Disfuncție progresivă de organ (funcție renală și/sau hepatică afectate) din cauza perfuziei reduse și NU a presiunilor de umplere ventriculare neadevurate (PCWP >20 mmHg și TAs <80-90 mmHg sau CI <2L/min/m ²)
• Disfuncție progresivă a ventriculului drept
CI=index cardiac; IC=insuficiență cardiacă; i.v.=intravenos; FEVS=fracție de ejeție a ventriculului stâng; PCWP=presiune capilară pulmonară "wedge"; TAs=tensiune arterială sistolică

Recomandări pentru implantarea chirurgicală a unui LVAD la pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Un LVAD sau BIVAD este recomandat la pacienții selecționați cu IC terminală, în ciuda tratamentului medical maximal și a terapiei cu dispozitive implantabile, cu indicație de transplant, pentru ameliorarea simptomatologiei și pentru a reduce riscul internărilor pentru IC și pentru reducerea riscului de moarte prematură, în așteptarea transplantului.	I	B	254, 255, 258
Terapia cu LVAD ar trebui luată în considerare la pacienți foarte atent selecționați cu IC terminală în ciuda unor terapii farmacologice și cu dispozitive optime, ce nu sunt candidați pentru transplant cardiac, dar care au speranță de viață mai mare de 1 an, cu status funcțional bun, pentru ameliorarea simptomatologiei, pentru reducerea riscului de internare pentru IC și moarte prematură.	Ila	B	254
BIVAD = dispozitiv de asistare biventriculară; IC = insuficiență cardiacă; LVAD = dispozitiv de asistare VS			
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referințe			
^d Vezi textul și Tabelul 25.			

13.5.2 Insuficiență cardiacă acută

Pe lângă dispozitivele de asistare ventriculară, alte forme de suport circulator mecanic, pe termen scurt, pot fi folosite la pacienți selecționați cu insuficiență cardiacă acută, incluzând balonul intraaortic de contracție, alte forme de suport cardiac pe cale percutană sau oxigenarea pe membrană extracorporeală (ECMO). Pe lângă utilizările descrise mai sus, MCS, și în mod particular ECMO, pot fi folosite ca "bridge to decision" (BTD) la pacienții cu insuficiență cardiacă acută cu evoluție rapid nefavorabilă, când nu a fost posibilă o

evaluare completă, și la care s-ar produce decesul fără MCS. Totuși, decizia dificilă de a înceta MCS trebuie uneori luată, dacă pacientul nu este eligibil pentru corecție chirurgicală convențională sau MCS pe termen lung.

14. MANAGEMENTUL HOLISTIC, INCLUZÂND EXERCIȚIUL FIZIC ȘI PROGRAMELE MULTIDISCIPLINARE DE MANAGEMENT, MONITORIZAREA PACIENTULUI ȘI TRATAMENTUL PALEATIV

Intervențiile non-farmacologice non-dispozitive/intervenții chirurgicale folosite în managementul IC (atât IC-FER, cât și IC-FEP) sunt sintetizate în **Tabelele 26 și 27**, și recomandările practice detaliate pentru utilizarea lor au fost publicate de către Asociația pentru Insuficiență Cardiacă²⁵⁹. Nu există dovezi care să susțină faptul că acestea ar ameliora mortalitatea sau morbiditatea, și că unele recomandări clasice pot fi lipsite de beneficii, de exemplu limitarea aportului de sodiu sau consilierea în vederea autoîngrijirii^{260,261}. Din acest motiv, aceste indicații nu au primit clase de recomandare. Excepțiile se referă la implementarea asistenței medicale într-o rețea multidisciplinară, precum și exercițiul fizic, ambele fiind discutate în detaliu, în continuare.

Recomandări pentru prescrierea exercițiilor fizice și a managementului multidisciplinar			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Exercițiile fizice aerobe regulate sunt recomandate la pacienții cu IC pentru îmbunătățirea capacității funcționale și a simptomatologiei.	I	A	262,263
Înrolarea pacienților cu IC în programe de management multidisciplinar este recomandată pentru reducerea riscului de spitalizare pentru decompensarea IC.	I	A	236, 259, 264
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referințe			

14.1 Antrenamentul prin exercițiu fizic

Mai multe recenzii și meta-analize sistematice ale studiilor mici au arătat că o condiție fizică bună, obținută prin exercițiu fizic, îmbunătățește toleranța la efort, calitatea vieții legată de starea de sănătate și rata spitalizărilor pentru decompensări la pacienții cu IC. Recent, un singur trial randomizat (*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training* – HF-ACTION) a studiat efectele exercițiilor fizice la 2 331 de pacienți stabili clinic, relativ tineri (cu vârstă medie de 59 de ani) cu simptome ușoare până la moderat severe (NYHA II 63% și NYHA III 35%), și FEVS <35%²⁶². Intervenția a constat în 36 de sesiuni, super-

vizate în primele 3 luni, urmate de antrenament fizic la domiciliu. Perioada medie de urmărire a fost de 30 de luni. Într-o analiză ajustată, exercițiul fizic a determinat o reducere de 11% a indicelui compozit principal de mortalitate din toate cauzele sau spitalizări din toate cauzele (p neajustat = 0,13; p ajustat = 0,03). De asemenea, s-a înregistrat o reducere a riscului relativ de 15% a indicelui compozit secundar de moarte cardiovasculară sau spitalizare pentru IC (p neajustat=0,06, p ajustat=0,03). Nu s-a înregistrat o reducere a mortalității și nu au existat atenționări legate de siguranță. Aderența la programul de exerciții fizice a scăzut semnificativ după perioada de sesiuni supervizate.

În concluzie, dovezile curente sugerează faptul că exercițiul fizic are efecte benefice în IC, deși, în mod tipic, s-a evitat înrolarea pacienților vârstnici în multe studii, iar regimul optim al exercițiilor rămâne incert. Mai mult decât atât, un singur trial amplu a demonstrat un efect la limită al tratamentului, ce a fost obținut după un program de exerciții intens, dar, probabil, cu valoare practică redusă, greu implementabilă în fiecare centru de tratament. Antrenamentul fizic este discutat, mai pe larg, în documentul de consens al Asociației pentru Insuficiență Cardiacă, recent publicat²⁶³.

14.2 Organizarea îngrijirilor medicale și programe multidisciplinare de management

Scopul tratamentului pacientului cu IC este reprezentat de asigurarea unui sistem „continuu” de îngrijiri medicale, ce implică atât măsuri în comunitate, cât și în spital, pentru asigurarea managementului optim al pacientului, de la începutul până la finalul îngrijirilor medicale. Standardele îngrijirilor medicale acordate pacienților cu IC au fost publicate de către Asociația pentru Insuficiență Cardiacă²³⁶. Pentru atingerea acestui scop, alte servicii, precum reabilitarea cardiacă sau îngrijirile paliative trebuie integrate în schema de management pentru ca pacienții cu IC să poată beneficia

de acestea. Pentru asigurarea unui pachet complet de servicii, este fundamental ca programele multidisciplinare de management să fie structurate în așa fel încât să îmbunătățească prognosticul prin urmărire periodică, educația pacienților, optimizarea tratamentului medicamentos, suport psihosocial și îmbunătățirea accesului la îngrijirile medicale²⁶⁴. Coordonarea acestora reprezintă cheia succesului acestor programe, odată cu evoluția IC și cu sistemul de îngrijiri sistematizat asigurat de către diverse servicii din cadrul sistemului de sănătate. Acestea necesită o colaborare strânsă între cei specializați în tratamentul IC (cardiologi, asistente supraspecializate) și experți în specialități clinice conexe, incluzând farmaciști, dieteticieni, fizioterapeuți, psihologi, specialiști în medicină primară și asistenți sociali. Deși conținutul și structura programelor de management al IC pot fi diferite în diverse țări sau sisteme de sănătate, se recomandă ca acestea să fie organizate în jurul componentelor listate în **Tabelele 26 și 27**.

14.3 Măsurarea seriată a peptidului natriuretic

Nivelurile crescute ale peptidului natriuretic atrial asociază un prognostic prost, iar scăderea acestora se corelează cu un prognostic mai bun. Totuși, mai multe trialuri randomizate, ce au evaluat tratamentul ghidat de către nivelurile peptidului natriuretic atrial (tratament mai intensiv la cei cu niveluri mai ridicate), au avut rezultate contradictorii²⁶⁵. Nu este cert dacă prognosticul este ameliorat folosind această abordare comparativ cu optimizarea tratamentului (combinații și doze de medicamente și dispozitive) conform ghidurilor curente.

14.4 Monitorizarea de la distanță (prin dispozitiv implantabil)

Managementul adaptat la rezultatele monitorizării impedanței toracice (ca măsură indirectă a cantității de fluid intratoracic) nu s-a dovedit că ar aduce un beneficiu pe prognostic²⁶⁶. Tratamentul ajustat în funcție de

Tabelul 26. Caracteristicile și componentele programelor de management pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată

Caracteristici	Ar trebui folosită o abordare multidisciplinară (Cardiologi, medici generaliști, asistente, farmaciști etc.)
	Pacienții vizati ar trebui să fie cei simptomatici la risc înalt
	Personalul angajat ar trebui să fie competent, calificat și acreditat din punct de vedere profesional
Componente	Management optim al terapiilor medicale și cu dispozitive
	Educarea corespunzătoare a pacienților, cu accentuarea importanței aderenței la tratament și a autoîngrijirii
	Implicarea pacienților în monitorizarea simptomatologiei și ajustarea flexibilă a terapiei diuretice
	Evaluare periodică după externare (vizite clinice/la domiciliu periodice; posibil consilierea telefonică sau monitorizarea la distanță)
	Creșterea accesului la serviciile de sănătate (evaluatori desemnați, contact telefonic, posibil monitorizare la distanță)
	Facilitarea accesului la serviciile medicale în timpul episoadelor de decompensare
	Evaluarea (și atitudinea terapeutică corectă) a creșterilor în greutate neexplicate, a statusului nutrițional și funcțional, a calității vieții și a rezultatelor analizelor de laborator
	Acces la metode avansate de tratament
	Suport psihosocial pentru pacienți și familia acestora și/sau a asistenților personali

valorile presiunii arteriale pulmonare, măsurată prin folosirea unui monitor implantabil, a redus numărul de internări pentru decompensări ale IC într-un trial randomizat²⁶⁷, dar aplicabilitatea în clinica de zi cu zi a acestei abordări nu este certă, iar recomandarea acesteia în ghid nu este încă posibilă.

14.5 Monitorizarea de la distanță (fără dispozitiv implantabil)

Abordarea optimă în cazul monitorizării de la distanță nu este certă, iar trialurile randomizate efectuate până în prezent au relevat date contradictorii, ceea ce nu permite apariția în ghid, momentan, a unei recomandări ferme²⁶⁸.

14.6 Consilierea telefonică organizată

Deși meta-analizele mai multor trialuri randomizate au arătat că asistența telefonică structurată, pe lângă

modalitățile standard de tratament, poate reduce riscul spitalizărilor la pacienții cu IC, puține trialuri individuale au arătat acest beneficiu, iar dovezile nu sunt suficient de solide pentru stabilirea unei indicații în ghid^{268,269}.

14.7 Îngrijiri paliative/suportive/terminale

IC are o evoluție naturală imprevizibilă și, deseori, este dificil de apreciat momentul în timp în care trebuie luat în discuție tratamentul paliativ. Elementele ce trebuie urmărite, și care indică luarea în considerare a tratamentului paliativ, sunt listate în **Tabelele 28 și 29**. În acest moment al evoluției pacientului, atenția medicului ar trebui concentrată pe îmbunătățirea calității vieții, controlul simptomatologiei, diagnosticarea și tratamentul precoce al decompensărilor și abordarea holistică din punct de vedere al îngrijirilor acordate paci-

Tabelul 27. Subiecte esențiale ce ar trebui atinse în educarea pacientului, precum și deprinderile și comportamentele de autoîngrijire pe care pacienții ar trebui să și le însușească în legătură cu aceste subiecte.

Subiect educațional	Deprinderi și comportamente de auto-îngrijire ale pacientului
Definiție și etiologie	Înțelegerea cauzei insuficienței cardiace și motivele apariției simptomelor
Prognostic	Înțelegerea factorilor importanți de prognostic și luare de decizii realiste
Monitorizarea simptomelor și auto-îngrijirea	- Să urmărească și să recunoască semnele și simptomele bolii - Înregistrarea zilnică a greutății corporale și recunoașterea rapidă a luării în greutate - Să recunoască cum și când să ia legătura cu medicul curant - În cazul agravării dispneei sau apariției edemelor sau a luării bruște în greutate de >2 kg în 3 zile, pacienții își pot crește doza de diuretic și/sau să își anunțe echipa medicului curant - Să utilizeze o schemă flexibilă de diuretice, dacă este convenabilă și recomandată după instruire corespunzătoare și după eliberarea de instrucțiuni detaliate
Tratament farmacologic	- Înțelegerea indicațiilor, dozelor și a efectelor medicamentelor - Recunoașterea efectelor adverse frecvente ale fiecărui medicament în parte
Compliance	- Înțelegerea importanței respectării recomandărilor legate de tratament și menținerea motivației pentru aderența la tratament - Restricția sodată ar putea ajuta la controlarea simptomelor și semnelor congestive la pacienții cu IC simptomatică în clasele III sau IV
Dieta	- Evitarea aportului hidric excesiv: restricția de lichide la 1,5-2 L/zi poate fi luată în considerare la pacienții cu insuficiență cardiacă severă pentru ameliorarea simptomatologiei și a congestiei. Restricția de lichide hipotone poate ameliora hiponatremia. Restricția hidrică de rutină la toți pacienții cu simptome ușoare sau moderate nu aduce, probabil, nici un beneficiu. Restricția de fluide ajustată la greutate (30 ml/kg, 35 ml/kg dacă greutatea >85 kg) poate diminua senzația de sete - Monitorizarea și prevenția malnutriției - O dietă sănătoasă și menținerea unei greutăți în limite normale (vezi secțiunea 11)
Consumul de alcool	Consum redus de alcool: abstenența este recomandată la pacienții cu cardiomiopatie etanolică. În celelalte cazuri, se aplică recomandările obișnuite legate de consumul de alcool (2 unități pe zi la bărbați sau o unitate pe zi la femei). O unitate este echivalentă cu 10 ml de alcool pur (de exemplu, 1 pahar de vin, 1/2 halbă de bere ~250 ml, măsură de băutură spirtoasă ~50 ml)
Fumatul și substanțele interzise	Oprirea fumatului și/sau a consumului de substanțe ilicite
Exercițiul fizic	- Înțelegerea beneficiilor exercițiilor fizice - Exerciții fizice regulate - Pacientul trebuie încurajat și acomodat cu exercițiul fizic regulat
Călătoriile și recreerea	- Planuirea călătoriilor și a activităților în funcție de toleranța fizică - În timpul călătoriilor, pacienții trebuie să aibă asupra lor un raport al istoricului medical, medicația curentă și medicație de rezervă. Aportul de lichide trebuie monitorizat și ajustat în special în timpul zborurilor și a climatelor calde. Pacienții trebuie atenționați cu privire la efecte adverse ale unor medicamente secundare expunerii la soare (de exemplu, amiodarona)
Activitatea sexuală	Pacientul trebuie motivat să aibă o viață sexuală activă și să discute problemele cu medicii specialiști. Pacienții stabili pot avea o activitate sexuală normală în cazul în care nu apar simptome nedorite. Pentru tratamentul disfuncției erectile, vezi Secțiunea 11.0
Imunizarea	Imunizarea împotriva gripei și a infecțiilor pneumococice conform ghidurilor de practică locale
Tulburările somnului și ale respirației	- Cunoașterea importanței comportamentelor preventive ca: scăderea în greutate, oprirea fumatului și abstenența de la alcool - Dacă este adecvat, pacientul se poate informa despre opțiunile de tratament
Aspecte psihosociale	- Înțelegerea faptului că simptomele depresive și disfuncția cognitivă sunt obișnuite la pacienții cu insuficiență cardiacă, și a importanței suportului social - Dacă este adecvat, pacientul se poate informa despre opțiunile de tratament

entului, ce includ bunăstarea fizică, psihologică, socială și spirituală. Consultarea între specialistul în medicină paliativă și echipa de tratament a IC și/sau medicul de medicină generală, folosind o abordare de împărțire a responsabilităților tratamentului, este necesară pentru coordonarea optimă a tratării pacientului. Tratamentul paliativ a fost discutat în detaliu în documentul de consens al Asociației pentru Insuficiență Cardiacă²⁷⁰.

Tabelul 28. Pacienți la care tratamentul paliativ ar trebui luat în considerare

• Internări frecvente sau alte episoade severe de decompensare cardiacă, în ciuda tratamentului medical optim.
• Neeligibil pentru transplant cardiac sau suport circulator mecanic
• Calitate a vieții scăzută cronic, cu fenomene de ICC clasa IV NYHA
• Cașexie cardiacă/nivel scăzut al albuminiei
• Nu poate îndeplini activități fizice de zi cu zi fără asistență
• Evaluat clinic ca fiind aproape de sfârșitul vieții
NYHA = New York Heart Association.

Tabelul 29. Componente cheie ale unui serviciu de îngrijiri paliative

• Evaluări frecvente ale nevoilor fizice, psihologice și spirituale ale pacientului
• Concentrarea pe ameliorarea completă a simptomatologiei secundare IC sau a altor comorbidități
• Plănuierea la standarde ridicate a îngrijirilor, ținând cont de preferințele legate de locul morții sau resuscitare (ce poate include dezactivarea DAI)
IC = insuficiență cardiacă; DAI = defibrilator automat implantabil.

15. LIPSURI ÎN DOVEZILE ACTUALE

Clinicienii responsabili de tratarea pacienților cu IC sunt deseori nevoiți să ia decizii cu privire la tratament, fără dovezi suficiente, sau în afara consensului experților. În următoarea listă sunt selecționate probleme frecvente ce necesită a fi adresate prin cercetarea clinică ulterioară.

15.1 Diagnosticul

Diagnosticul IC-FEP rămâne în continuare o provocare, iar abordarea optimă ce include simptome, semne, teste imagistice, markeri biologici și alte investigații rămâne neclară.

Imagistica de tip Strain/Speckle – valoarea în evaluarea diagnostică și prognostică în IC-FER și IC-FEP?

Test de stres diastolic – valoarea în diagnosticul IC-FEP?

15.2 Comorbiditățile

Siguranța și eficiența pe termen lung a numeroase tratamente adresate comorbidităților sunt necunoscute, dar de mare importanță și interes.

Anemia – agenți de stimulare ai eritropoiezei, terapia marțială?

Depresia – inhibitori selectivi de recaptare ai serotoninei, terapia cognitivă?

Diabet zaharat – metformin, agoniști/analogi de GLP-1, inhibitori de DPP-IV, inhibitori de SGLT-2?

Tulburări ale respirației legate de somn – rolul CPAP?

15.3 Terapia non-farmacologică, non-intervențională

Restricția sodată – este eficientă și sigură? Cașexia cardiacă – există vreun tratament eficient și sigur?

15.4 Terapia farmacologică

Digoxina – eficacitate și siguranță în această eră a terapiei farmacologice și cu device-uri? Hidralazina și ISDN – eficacitate și siguranță la alte categorii de pacienți decât cei din rasa neagră?

Inhibiția reninei – reprezintă o alternativă eficientă și sigură la/adăugată peste un IECA? Noile anticoagulate orale – eficacitate și siguranță, comparativ cu aspirina, la pacienții în ritm sinus?

Clopidogrelul și alți agenți antiplachetari noi – eficacitate și siguranță comparativ cu aspirina la pacienții în ritm sinus?

Inhibitori duali de receptori ai angiotensinei/neprilisină – eficacitate și siguranță comparativ cu IECA?

15.5 Dispozitive

CRT – eficiența și siguranța terapiei de resincronizare cardiacă rămâne necunoscută la anumite categorii de pacienți:

- pacienți cu durată QRS normală, dar cu criterii ecocardiografice de asincronism?
- pacienți cu BRD sau tulburare de conducere intraventriculară?
- pacienți în fibrilație atrială?

Dispozitive de asistare VS – eficiența și siguranța acestora pe termen lung, ca alternativă la transplantul cardiac sau terapia medicamentoasă, rămân nesigure

Monitorizarea de la distanță – eficiența și siguranța pe termen lung ale diverselor strategii de monitorizare de la distanță disponibile, rămân nesigure

15.6 Insuficiența cardiacă acută

Tratamentul insuficienței cardiace acute rămâne, în general, bazat pe recomandările experților, cu puține dovezi solide ce pot ghida tratamentul.

Nitrații i.v. – eficacitate și siguranță încă neclare

Levosimendan – eficacitate și siguranță încă neclare

Omecamtiv mecarbil – este eficient și sigur?

Ultrafiltrarea – eficiență și siguranță necunoscute.

15.7 Îngrijirea cazurilor terminale

Care sunt măsurile optime paliative? Când ar trebui inițiat tratamentul paliativ?

Textul CME „Ghidurile Europene pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica medicală (versiunea 2012)” este acreditat de către Comisia Europeană de Acreditare în Cardiologie (EBAC). EBAC funcționează conform standardelor de calitate ale Consiliului European de Acreditare pentru Educație Medicală Continuă (EACCME), care este o instituție a Uniunii Europene a Specialiștilor Medicali (UEMS). În concordanță cu ghidurile EBAC/EACCME, toți autorii participanți la acest program au dezvăluit potențiale conflicte de interes ce pot afecta caracterul obiectiv al acestui articol. Comitetul de Organizare este responsabil pentru asigurarea declarării tuturor conflictelor de interes potențiale, relevante pentru acest program, către participanți înaintea activităților CME.

Întrebările CME pentru acest articol sunt disponibile la: Jurnalul European de Cardiologie <http://www.oxford-learning.com/eurheartj> și Societatea Europeană de Cardiologie <http://www.escardio.org/guidelines>.

Referințe

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10:933-989.
2. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335-339.
3. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1-207, iii.
4. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518-527.
5. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95-107.
6. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865-2873.
7. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670-679.
8. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.
9. Marwick TH, Raman SV, Carro I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429-439.
10. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26: 132-143.
11. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228-238.
12. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;306:1669-1678.
13. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695-1702.
14. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174-2181.
15. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
16. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Maree H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308-1339.
17. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-327.
18. Lam CS, Donal E, Kraigher-Kraimer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
19. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750-1757.
20. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;378:704-712.
21. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-322.
22. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:573-580.
23. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-523.
24. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
25. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-139.
26. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999-1005.
27. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report

- from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713; quiz 786-688.
28. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857-864.
29. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381-396.
30. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307-332.
31. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223-244.
32. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, Varga A, Sicari R, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Zamorano JL, Derumeaux G, Kasprzak JD, Roelandt JR. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:893-905.
33. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:220-227.
34. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415-437.
35. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
36. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437-445.
37. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2004;6:571-576.
38. Madias JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:963-967.
39. Ewald B, Ewald D, Thakkinian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101-113.
40. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978-1984.
41. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537-541.
42. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-839.
43. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JJ, Smellie WS, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327-333.
44. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:194-200.
45. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
46. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274-279.
47. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959-963.
48. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729-734.
49. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:S15-S20.
50. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JE. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:619-628.
51. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062-2076.
52. Schwitler J. Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. *Circulation* 2008;118:109-112.
53. Gebker R, Schwitler J, Fleck E, Nagel E. How we perform myocardial perfusion with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9: 539-547.
54. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:416-424.
55. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:409-420.
56. Myerson SG. Valvular and hemodynamic assessment with CMR. *Heart Fail Clin* 2009;5:389-400, vi-vii.
57. Raman SV, Simonetti OP. The CMR examination in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009;5:283-300, v.
58. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:136-142.
59. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-2336.
60. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F,

- Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-2012.
61. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
62. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Sherman SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13:1-46.
63. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-193.
64. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-1533.
65. Schwitler J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011;32:799-809.
66. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitler J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:794-805.
67. Luchinger R, Schwitler J, Bruder O. Safety of CMR. In: Schwitler J, ed. *CMR Update 2012*. 2nd ed. Lausanne; p. 31-51. ISBN: 978-3-033-01674-3.
68. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, Pilz G, Lombardi M, Sinha A, Wagner A, Dill T, Frank H, van Rossum A, Schwitler J, Nagel E, Senges J, Sabin G, Sechtem U, Mahrholdt H. Acute adverse reactions to gadolinium-based contrast agents in CMR: multicenter experience with 17,767 patients. from the Euro CMR Registry. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2011;4:1171-1176.
69. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:136-142.
70. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, McCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-224.
71. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
72. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-3093.
73. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011; 17:115-119.
74. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Hjalmarson A, Kjekshus J, Komajda M, Kuusi T, Vanhaecke J, Waagstein F. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11:281-291.
75. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:170-177.
76. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009;374:543-550.
77. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-47.
78. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65-75.
79. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, Zile MR, Demets D, Massie BM. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011;4:27-35.
80. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multivariable approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:86-96.
81. Stewart S, Jenkins A, Buchan A, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361-371.
82. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997-1003.
83. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, Benza RL, Gottlieb SO, Kleemann TD, Rosconi F, Vandervoort PM, Cohn JN. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970-975.
84. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:699-703.
85. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, Sullivan JM, Pearle DL, Massie BM, Creager MA. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:65-72.
86. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Comparison of the effects of captopril and enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. *Int J Cardiol* 1989;24:311-316.
87. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
88. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
89. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Col-laborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-1456.
90. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
91. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.

92. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
93. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
94. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
95. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
96. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
97. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
98. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
99. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
100. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
101. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
102. McMurray JJ, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, Krum H, Maggioni A, McKelvie RS, Pina IL, Soler-Soler J, Swedberg K. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7:710-721.
103. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. Atrial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1659-1667.
104. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
105. Krum H, Roecker EB, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;289: 712-718.
106. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, Jegou A, Bauer F, Trochu JN, Bouzamondo A, Tanguy ML, Lechat P, B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009;30:2186-2192.
107. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
108. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
109. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-1421.
110. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
111. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
112. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
113. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
114. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, for the Veterans Administration Cooperative Study Group. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.
115. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
116. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
117. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-1230.
118. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587.
119. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Gupta S, Poole-Wilson PA. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-1848.
120. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.

121. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL ran-domised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-760.
122. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-816.
123. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *JCard Fail* 2004;10:155-164.
124. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fattyacids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-455.
125. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-2159.
126. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
127. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl JMed* 2007;357:2248-2261.
128. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
129. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, Desai A, Gimpelewicz C, Kandra A, Reimund B, Rattunde H, Armbricht J. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (AT-MOSPHERE) study. *Eur JHeart Fail* 2011;13:107-114.
130. Gheorghide M, Albaghdadi M, Zannad F, Fonarow GC, Bohm M, Gimpelewicz C, Botha J, Moores S, Lewis EF, Rattunde H, Maggioni A. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur JHeart Fail* 2011;13:100-106.
- 130a. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Del Valle ML, Buchsbaum R; the WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl JMed* 2012; Published online ahead of print 2 May 2012. PubMed PMID: 22551105.
131. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;31:824-831.
132. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am JCardiovasc Drugs* 2011;11:115-128.
133. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tan M, Spanheimer R, Standl E, Dormandy JA. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30: 2773 -2778.
134. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52-60.
135. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751 -1756.
136. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92:1610-1615.
137. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981 -986.
138. HungMJ, Cherrng WJ, Kuo LT, WangCH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56:57-62.
139. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
140. Cleland JG, Tendera M, Adams J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-2345.
141. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl JMed* 2008;359:2456-2467.
142. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:194-203.
143. Zipes DP, Camm AJ, Borggreffe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099-2140.
144. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmic-mics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.

145. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
146. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
147. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004;19:26-30.
148. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
149. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
150. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
151. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovich G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427-1436.
152. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
153. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:106-113.
154. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
155. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.
156. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
157. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
158. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1143-1153.
159. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461-2471.
160. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcean J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-2616.
161. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843.
162. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-1787.
163. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resyn-chronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:1088-1094.
- 163a. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure. A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:719-726.
164. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:764-776.
165. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-2295.
166. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
167. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamo-terol on heart rate and exercise tolerance in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:1-6.
168. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944-1951.
169. Lewis RV, Laing E, Moreland TA, Service E, McDevitt DG. A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1988;9:279-283.
170. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.
171. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677.
172. Piepoli M, Villani GQ, Ponikowski P, Wright A, Flather MD, Coats AJ. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998;66:1-10.
173. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997;350:1417-1424.

174. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-1785.
175. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;97:740-747.
176. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amle J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687.
177. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hernandez A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-2276.
178. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
179. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
180. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
181. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
182. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdardes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
183. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
184. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
185. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? *J Gen Intern Med* 2004;19:879-886.
186. Aliot EM, Stevenson WG, Almondal-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, Bella PD, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Kautzner J, Kay GN, Kuck KH, Lerman BB, Marchlinski F, Reddy V, Schali J, Schilling R, Soejima K, Wilber D. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace* 2009;11:771-817.
187. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, Polu KR, Solomon SD, Sun Y, Swedberg K, Tendera M, van Veldhuisen DJ, Wasserman SM, Young JB. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:795-801.
188. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
189. Wijesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp AS, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL. Neurohormones and oxidative stress in non-ischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;146:291-297.
190. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Mathur V, Varnauskas E, Chalmers TC. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570.
191. Velazquez EJ, Lee KL, DeJong MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yli M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
192. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:198-203.
193. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azavedo J, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, de Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1-10.
194. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684-692.
195. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Topper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670-680.
196. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692-699.
197. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis A, Rutten GE, Sandstrom H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-1490.
198. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DSH, for the GEMINI Investigators. Metabolic Effects of carvedilol

- vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension – a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-2236.
199. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213-1218.
200. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;4:8-17.
201. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C Jr, Freudenberger R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309.
202. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-1975.
203. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659-667.
204. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Bodes W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-863.
205. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Zamorano JL. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
206. Dorszewski A, Gohmann E, Dorszewski B, Werner GS, Kreuzer H, Figulla HR. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. *J Card Fail* 1997;3:91-96.
207. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1861-1865.
208. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-2448.
209. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11.
210. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op, Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) ^Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
211. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Floras J, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Heckman GA, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, O'Meara E, Rajda M, Rao V, Simon J, Swiggum E, Zieroth S, Arnold JM, Ashton T, D'Astous M, Dorian P, Haddad H, Isaac DL, Leblanc MH, Liu P, Sussex B, Ross HJ. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;27:319-338.
212. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:119-127.
213. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
214. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:341-346.
215. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145:614-621.
216. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, Gerlach HE, Abletshauser C, Sieder C, Bramlage P, Riess H. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *Am Heart J* 2011;161:322-328.
217. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359: 142-151.
218. Cotter G, Metzger E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389-393.
219. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-1540.
220. Cohn JN, Francis JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R, Montero A, Cintron G, Clarke J, Hager D, Saunders R, Cobb F, Smith R, Loeb H, Settle H. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982; 306:1129-1135.
221. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-2917.
222. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major mor-

- bidity results from all ran-domised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-322.
223. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
 224. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental car-diovasculareffectsof oxygen in patients with chronic left-ventricular systolic dys-function. *Heart* 2010;96:533-538.
 225. Rosenberg J, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:301-306.
 226. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994;71:146-150.
 227. Tan LB, Bryant S, Murray RG. Detrimental haemodynamic effects of cyclizine in heart failure. *Lancet* 1988;1:560-561.
 228. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalan R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucovic A, Levy WC, Mendez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32-43.
 229. van de Borne P, Oren R, Somers VK. Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure. *Circulation* 1998;98:126-131.
 230. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332-1343.
 231. Sjaauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr, Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;30:459-468.
 232. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;16:277-284.
 233. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664-1670.
 234. Shepperd S, McClaran J, Phillips CO, Lannin NA, Clemson LM, McCluskey A, Cameron ID, Barras SL. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD000313.
 235. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358-1367.
 236. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Stromberg A, Jaarsma T. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235-241.
 237. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Vahanian S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyens L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
 238. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-2945.
 239. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-2315.
 240. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.
 241. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE, Bobek I, De Hert S, Wieselthaler G, Schirmer U, von Segesser LK, Sander M, Poldermans D, Ranucci M, Karpati PC, Wouters P, Seeburger M, Schmid ER, Weder W, Follath F. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care* 2010;14:201.
 242. Sliwa K, Hilfiger-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJ. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767-778.
 243. European Society of Gynecology; Association for European Paediatric Cardiology; German Society for Gender Medicine; Authors/Task Force Members, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Baumgartner H, Deaton C, Aguiar C, Al-Attar N, Garcia AA, Antoniou A, Coman I, Elkayam U, Gomez-Sanchez MA, Gotcheva N, Hilfiger-Kleiner D, Kiss RG, Kitsiou A, Konings KT, Lip GY, Manolis A, Mebazaa A, Mintale I, Morice MC, Mulder BJ, Pasquet A, Price S, Priori SG, Salvador MJ, Shotan A, Silversides CK, Skouby SO, Stein JJ, Tornos P, Vejlstrup N, Walker F, Warnes C. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-3197.
 244. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart

- disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828-835.
245. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (newversion 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-2957.
 246. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL, Lee KL. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;360:1705-1717.
 247. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schaefer H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (Version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs109, in press.
 248. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.
 249. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller C, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu M, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin J, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
 250. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whittle PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-694.
 251. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520-1527.
 252. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024-1042.
 253. Shah KB, Tang DG, Cooke RH, Harton S, Flattery M, Katlapp GJ, Kasirajan V, Hess ML. Implantable mechanical circulatory support: demystifying patients with ventricular assist devices and artificial hearts. *Clin Cardiol* 2011;34:147-152.
 254. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, O'Z MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
 255. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-2251.
 256. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873-1884.
 257. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;17:227-234.
 258. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson K, John R, Boyle AJ, Conte JV, Bogaev RC, MacGillivray TE, Naka Y, Mancini D, Massey HT, Chen L, Klodell CT, Aranda JM, Moazami N, Ewald GA, Farrar DJ, Frazier OH. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:312-321.
 259. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Stromberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:115-126.
 260. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci (Lond)* 2008;114:221-230.
 261. Powell LH, Calvin JE Jr, Richardson D, Janssen I, Mendes de Leon CF, Flynn KJ, Grady KL, Rucker-Whitaker CS, Eaton C, Avery E. Self-management counseling in patients with heart failure: the heart failure adherence and retention randomized behavioral trial. *JAMA* 2010;304:1331-1338.
 262. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-1450.
 263. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski P. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347-357.
 264. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramie A, McMurray JJ, Naylor MD, Rich MW, Riegel B, Stewart S. What works in chronic care management: the case of heart failure. *Health Aff* 2009;28:179-189.
 265. Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:507-514.
 266. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, Aguilera RM, Lunati M, Gerritse B, Borggrefe M. Intra-thoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011;124:1719-1726.
 267. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron ME, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelaguru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658-666.
 268. Anker SD, Koehler F, Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet* 2011;378:731-739.
 269. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JG. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1028-1040.
 270. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacsi P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitts A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:433-443.