

# Actualizare 2023 a ghidurilor ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice

Elaborat de grupul de lucru pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice a Societății Europene de Cardiologie (ESC).

Cu ajutorul contribuției speciale a Asociației pentru Insuficiența Cardiacă (HFA) al ESC.

**Autorii/Membrii grupului de lucru:** Theresa A. McDonagh \*†, (Președinte) (Statele Unite ale Americii), Marco Metra \*†, (Președinte) (Italia), Marianna Adamo ‡, (Coordonator) (Italia), Roy S. Gardner ‡, (Coordonator ) (Marea Britanie), Andreas Baumbach (Marea Britanie), Michael Böhm (Germania), Haran Burri (Elveția), Javed Butler (Statele Unite ale Americii), Jelena Čelutkienė (Lituania), Ovidiu Chioncel (România), John G.F. Cleland (Marea Britanie), Maria Generosa Crespo-Leiro (Spania), Dimitrios Farmakis (Grecia), Martine Gilard (Franța), Stephane Heymans (Olanda), Arno W. Hoes (Olanda), Tiny Jaarsma (Suedia), Ewa A. Jankowska (Polonia), Mitja Lainscak (Slovenia), Carolyn S.P. Lam (Singapore), Alexander R. Lyon (Marea Britanie), John J.V. McMurray (Marea Britanie), Alexandre Mebazaa (Franța), Richard Mindham (Marea Britanie), Claudio Muneretto (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Susanna Price (Marea Britanie), Giuseppe M. C. Rosano (Marea Britanie), Frank Ruschitzka (Elveția), Anne Kathrine Skibelund (Danemarca) și Grupul științific ESC.

\*Autorii corespondenți: Theresa A. McDonagh, Departamentul de Cardiologie, Spitalul King's College, Denmark Hill, Londra, SE5 9RS, Marea Britanie. Tel: +44 203 299 325,

E-mail: [theresa.mcdonagh@kcl.ac.uk](mailto:theresa.mcdonagh@kcl.ac.uk); Marco Metra, Institutul de Cardiologie, ASST Spedali Civili di Brescia și Departamentul de Specialități Medicale și Chirurgicale, Științe Radiologice și Sănătate Publică, Universitatea din Brescia, Brescia, Italia. Tel: +39 303 07221, E-mail: [marco.metra@unibs.it](mailto:marco.metra@unibs.it)

† Cei doi președinți au contribuit în mod egal la document și sunt autori corespondenți.

‡ Cei doi Coordonatori ai ghidului au contribuit în mod egal la document.

**Afilierarea autorului/membrilor grupului operativ sunt enumerate în informațiile despre autor.**

**Comitetul pentru Ghidurile de Practică Clinică (CPG) ESC: enumerate în Anexă.**

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

**Asociații:** Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging

(EACVI), Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (EAPC), Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutanate (EAPCI), Asociația Europeană pentru Aritmii Cardiace (EHRA),

Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA).

**Consilii:** Consiliul de Cardio-Oncologie.

**Grupuri de lucru:** Farmacoterapia Cardiovasculară, Chirurgie Cardiovasculară, Boli Miocardice și Pericardice.

**Forumul Pacienților**

Conținutul acestei actualizări a Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat numai pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată nicio utilizare comercială. Nicio parte din acest document nu poate fi tradus sau reprodus sub nicio formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permișiunea poate fi obținută prin transmiterea unei cereri scrise către Oxford University Press, editorul European Heart Journal și partea autorizată să gestioneze astfel de permisiuni în numele ESC ([journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)).

**Revizori: Rudolf A. de Boer, (coordonator revizori CPG) (Olanda), P. Christian Schulze, (CPG) (Coordonator Review) (Germania), Elena Arbelo (Spania), Jozef Bartunek (Belgia), Johann Bauersachs (Germania), Michael A. Borger (Germania), Sergio Buccheri (Suedia), Elisabetta Cerbai (Italia), Erwan Donal (Franța), Frank Edelmann (Germania), Gloria Färber (Germania), Bettina Heidecker (Germania), Borja Ibanez (Spania), Stefan James (Suedia), Lars Køber (Danemarca), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Josep Masip (Spania), John William McEvoy (Irlanda), Robert Mentz (Statele Unite ale Americii), Borislava Mihaylova (Regatul Unit), Jacob Eifer Møller (Danemarca), Wilfried Mullens (Belgia), Lis Neubeck (Regatul Unit), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Agnes A. Pasquet (Belgia), Piotr Ponikowski (Polonia), Eva Prescott (Danemarca), Amina Rakisheva (Kazahstan), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rossello (Spania), Leyla Elif Sade (Statele Unite ale Americii/Turcia), Hannah Schaubroeck (Belgia), Elena Tessitore (Elveția), Mariya Tokmakova (Bulgaria), Peter van der Meer (Olanda), Isabelle C. Van Gelder (Olanda), Mattias Van Heetvelde (Belgia), Christiaan Vrints (Belgia), Matthias Wilhelm (Elveția), Adam Witkowski (Polonia) și Katja Zeppenfeld (Olanda)**

**Toți experții implicați în publicarea acestei actualizări au depus declarații de interes. Aceste au fost compilate într-un raport și publicate simultan într-un document suplimentar la Focused Update. Raportul este disponibil și pe site-ul ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)**

**Consultați *European Heart Journal* online pentru documente suplimentare care includ tabele cu dovezi. [www.escardio.org/Guidelines](http://www.escardio.org/Guidelines).**

**Cuvinte cheie:** Ghid • Insuficiență cardiacă acută • Comorbidități • Spitalizare cu boală renală cronică • Diagnostic • Frație de ejeție • Insuficiență cardiacă • Management multidisciplinar • Peptide natriuretice • Antagoniști neurohormonali • Farmacoterapia • Prevenire

**Traducere:** Conf. Roxana Buzas, Dr. Raluca Ibanescu, Dr. Vlad Ivan, Dr. Dragos Guz, Dr. Carla Goldis, Dr. Claudia Vasilescu, Dr. Radu Filipescu, Dr. Paul Ciubotaru sub coordonarea Prof. Dr. Dan Lighezan și Dr. Laura Antohi.

## Cuprins

1. Preambul .....	3
2. Introducere .....	5
3. Insuficiență cardiacă cronică .....	6
4. Insuficiență cardiacă acută .....	9
4.1. Terapie medicală .....	9
4.1.1. Diureticele .....	9
4.1.2. Inhibitori ai cotransportatorului sodiu-glucoză 2 .....	9
4.2. Strategii de management .....	10
4.2.1. Faza de internare .....	10
4.2.2. Fazele de pre-externare și ambulator timpuriu .....	10
5. Comorbidități .....	11
5.1. Boala renală cronică și diabetul zaharat de tip 2 .....	11
5.1.1. Inhibitori ai cotransportatorului sodiu-glucoză 2 ..	11
5.1.2. Finerenonă .....	12
5.2. Deficiență de fier .....	13
6. Declarație privind disponibilitatea datelor .....	14
7. Informații despre autor .....	14
8. Anexă .....	15
9. Referințe .....	15

## Tabele de recomandări

Tabel 1 – Recomandări de tratament privind pacienții simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă .....	9
Tabel 2 – Recomandări de tratament privind pacienții simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată .....	9
Tabel 3– Recomandări pre-externare și reevaluarea timpurie post-externare privind pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă decompensată .....	11
Tabel 4 – Recomandări pentru prevenția insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cronică de rinichi .....	12
Tabel 5 – Recomandări privind managementul deficitului de fier la pacienții cu insuficiență cardiacă .....	13

**Disclaimer.** Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul publicării lor. ESC nu este responsabilă în cazul oricărei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile ESC și orice alte recomandări sau orientări oficiale emise de autoritățile de sănătate publică relevante, în special în ceea ce privește buna utilizare a asistenței medicale sau a strategiilor terapeutice. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să țină seama pe deplin de ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică, precum și în determinarea și punerea în aplicare a strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice; cu toate acestea, ghidurile ESC nu anulează, în niciun fel, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și corecte, ținând seama de starea de sănătate a fiecărui pacient și fără a se consulta cu pacientul respectiv și, dacă este cazul și/sau necesar, cu persoana care îl îngrijește. Ghidurile ESC nu îi exonerează nici pe profesioniștii din domeniul sănătății de a lua în considerare în mod complet și atent recomandările sau orientările oficiale actualizate relevante emise de autoritățile de sănătate publică competente, pentru a gestiona cazul fiecărui pacient în lumina datelor acceptate științific, în conformitate cu obligațiile lor etice și profesionale respective. Profesioniștii din domeniul sănătății au, de asemenea, responsabilitatea de a verifica normele și reglementările aplicabile privind medicamentele și dispozitivele medicale în momentul prescrierii. © Societatea Europeană de Cardiologie 2023. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiuni, vă rugăm să trimiteți un e-mail la: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

## Lista de tabele

Tabel 1 Clase de recomandări .....	4
Tabel 2 Nivele de evidență .....	4
Tabel 3 Definiția insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție redusă, fracție de ejeecție moderat redusă și fracție de ejeecție păstrată .....	6

## Lista de figuri

Figura 1 Managementul privind pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție moderat redusă .....	8
Figura 2 Managementul privind pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată .....	8

## Abrevieri

IECA	inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
ADVOR	Acetazolamidă în Decompensated Heart Failure with Volume Overload (trial)
AFFIRM-AHF	A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure (trial)
BRA	Blocant al receptorilor de angiotensină
ARNI	Receptor de angiotensină – inhibitor de neprilizină
aRR	Adjusted risk ratio
CI	Confidence interval
CKD	Boala cronică de rinichi
CLOROTIC	Combination of Loop Diuretics with Hydrochlorothiazide in Acute Heart Failure (trial)
COACH	Comparison of Outcomes and Access to Care for Heart Failure (trial)
COR	Clasa de recomandare
CPG	Ghiduri de practică clinică
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation (trial)
CV	Cardiovasculare
DAPA-CKD	Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (trial)
DAPA-HF	Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (trial)
DELIVER	Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure (trial)
eGFR	Rata de filtrare glomerulară estimată
EMPA-KIDNEY	EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease (trial)
EMPEROR - preserved	Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Preserved Chronic Heart Failure with Preserved Ejection (trial)
EMPULSE	Empagliflozin in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized (trial)
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
FIDELIO-DKD	Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (trial)
FIGARO-DKD	Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (trial)
IC	Insuficiență cardiacă
ICFEmr	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție moderat redusă
ICFEn	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție normală
ICFep	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată
ICFEr	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă
HR	Hazard ratio
IRONMAN	Effectiveness of Intravenous Iron Treatment versus Standard Care in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency (trial)
i.v.	intravenos
KDIGO	Boala de rinichi: Îmbunătățirea rezultatelor globale

NDE	Nivel de evidență
FEVS	Fracția de ejeecție a ventriculului stâng
MRA	antagonist al receptorilor mineralocorticoizi
NT-proBNP	N-terminal pro-B peptid natriuretic
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
PIVOTAL	Proactive IV Iron Therapy in Haemodialysis Patients (trial)
REVIVED-BCIS2	Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction (trial)
RR	Risk ratio
SCORED	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk (trial)
SGLT2	Co-transportator sodiu-glucoză 2
STRONG-HF	Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies (trial)
T2DM	Diabet zaharat tip 2
TRANSFORM-HF	Torasemide Comparison with Furosemide for Management of Heart Failure (trial)
TRILUMINATE	Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Pivotal Outcomes in Patients Treated With the Tricuspid Valve Repair System Pivotal (trial)

## 1. Preambul

Ghidurile evaluează și rezumă dovezile disponibile cu scopul de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să propună cea mai bună abordare diagnostică sau terapeutică pentru un pacient individual cu o anumită afecțiune. Ghidurile sunt destinate utilizării de către profesioniștii din domeniul sănătății, iar Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) își pune la dispoziție Ghidurile în mod gratuit.

Ghidurile ESC nu anulează responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și precise, luând în considerare starea de sănătate a fiecărui pacient și în colaborare cu acel pacient sau cu îngrijitorul pacientului, acolo unde este cazul și/sau este necesar.

Este, de asemenea, responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice regulile și reglementările aplicabile în fiecare țară pentru medicamente și dispozitive la momentul respectiv de prescripție și, după caz, să respecte regulile etice ale profesiei lor.

Orientările ESC reprezintă poziția oficială a ESC asupra unui anumit subiect și sunt actualizate periodic. Politici și Proceduri ESC de formulare și emiterea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul web al ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Actualizările intermediare sunt create când publicarea de noi dovezi ar putea influența practica clinică înainte de următoarea actualizare completă a unui ghid. Această actualizare focalizată oferă noi și revizuite recomandări pentru orientările ESC 2021 pentru diagnostic și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.

Vezi întregul ESC 2021 Ghid aici: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice->

Ghid/Insuficiență cardiacă acută și cronică.

Membrii grupului de lucru au fost selectați de ESC pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Grupul de lucru a efectuat o evaluare critică a diagnosticului și abordări terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc/beneficiu. Puterea fiecărei recomandări noi sau actua-

lizate și nivelul dovezilor pe care le susțin a fost cântărit și punctat în funcție de scale predefinite, după cum este prezentat mai jos. Grupul de lucru a respectat procedurile de vot ESC și toate recomandările aprobate au fost supuse la vot și a obținut cel puțin 75% dintre acestea.

**Tabelul 1 Clase de recomandări**

Definiția		Formulare de utilizat	
Clase de recomandări	Clasa I	Dovada și/sau acordul general că un anumit tratament sau o anumită procedură este benefică, utilă, eficientă	Este recomandat sau este indicat
	Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinie cu privire la utilitatea/eficacitatea tratamentului sau procedurii respective.	
	Clasa IIa	Ponderele dovezilor / opiniilor este în favoarea utilității /eficienței / Ar trebui luat in considerare	Ar trebui luat in considerare
	Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin bine stabilită prin dovezi/opinii.	Ar putea fi luat in considerare
	Clasa III	Dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura respectivă nu este util/eficace, iar în unele cazuri poate fi dăunător.	Nu este recomandat

**Tabelul 2 Nivel de evidență**

Nivel de evidență A	Date derivate din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii non-randomizate de mari dimensiuni.
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.

Experții comisiilor de redactare și revizuire au furnizat formulare de declarație de interese pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale conflicte de interese. Declarațiile lor de interese au fost revizuite în conformitate cu regulile privind declarația de interese ale ESC și pot fi găsite pe site-ul web al ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) și au fost descrise într-un raport publicat și documentat suplimentar împreună cu ghidurile grupul de lucru a primit întregul său sprijin financiar de la ESC fără nicio implicare din partea industriei de sănătate.

Comitetul pentru Ghidurile de Practică Clinică (CGP) al ESC supraveghează și coordonează pregătirea noilor Ghiduri și Actualizări ale acestuia și este responsabil pentru procesul de aprobare. Ghidurile ESC și actualizările prezente sunt supuse unei revizurii ample de către Comitetul CGP și experții externi, inclusiv membrii din întreaga regiune ESC și din comunitățile de subspecialități ale ESC și Societățile Naționale de Cardiologie. După revizuirile corespunzătoare, orientările și actualizările focalizate sunt aprobate de toți experții implicați în grupul de lucru. Documentele finalizate sunt semnate de Comitetul CGP pentru publicare în *European Heart Journal*. Această actualizare focalizată a fost dezvoltată după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul scrierii. Sunt incluse tabele cu dovezi care sintetizează concluziile studiilor care informează dezvoltarea actualizării focalizate. ESC avertizează cititorii că limbajul tehnic poate fi interpretat greșit și își declină orice responsabilitate în acest sens.

Utilizarea medicamentului în afara etichetei poate fi prezentată în această actualizare focalizată dacă un nivel suficient de dovezi arată că poate fi considerat adecvat din punct de vedere medical pentru o anumită afecțiune. Cu toate acestea, deciziile finale referitoare la fiecare pacient în parte trebuie luate de către un profesionist din domeniul sănătății responsabil, acordând o atenție specială:

- Situației specifice a pacientului. Cu excepția cazului în care reglementările naționale prevăd altfel, utilizarea medicamentului în afara etichetei ar trebui limitată la situațiile în care este în interesul pacientului în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea îngrijirii și numai după ce pacientul a fost informat și a fost furnizat un consimțământ.
- Reglementările de sănătate specifice țării, indicațiile agențiilor guvernamentale de reglementare a medicamentelor și regulile etice la care sunt supuși profesioniștii din domeniul sănătății, acolo unde este cazul.

## 2. Introducere

De la publicarea Ghidurilor ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice (IC)<sup>1</sup>, au existat mai multe studii randomizate controlate care ar trebui să modifice gestionarea pacientului înainte de următoarele ghiduri complete programate. Această actualizare focalizată din 2023 abordează modificările recomandărilor pentru tratamentul IC din cauza acestei noi dovezi. Noi dovezi au fost luate în considerare până la 31 martie 2023. Toate studiile clinice controlate randomizate majore și meta-analizele au fost prezentate, discutate și apoi votate pentru includere. Au fost întrebați membrii cu interese declarate în anumite subiecte să se abțină de la votarea acestor subiecte. Au fost prezentate studiile și discutate în detaliu înainte de a se ajunge la un consens cu privire la orice posibile clase de recomandări (CDR) (Tabelul 1) și niveluri de evidență (NDE) (Tabelul 2).

Grupul de lucru a analizat și a discutat următoarele noi studii clinice și orice meta-analize care includ: ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload)<sup>2</sup>, CLOROTIC (Combination of Loop Diuretics with Hydrochlorothiazide in Acute Heart Failure)<sup>3</sup>, COACH (Comparison of Outcomes and Access to Care for Heart Failure)<sup>4</sup>, DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease)<sup>5</sup>, DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure)<sup>6</sup>, EMPA-KIDNEY (EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease)<sup>7</sup>, EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeecție păstrată<sup>8</sup>, EMPULSE (Empagliflozin in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized)<sup>9</sup>, FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease)<sup>10</sup>, FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease)<sup>11</sup>, IRONMAN (Effectiveness of Intravenous Iron Treatment versus Standard Care in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency)<sup>12</sup>, PIVOTAL (Proactive IV Iron Therapy in Haemodialysis Patients)<sup>13,14</sup>, REVIVED-BCIS2 ((Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction)<sup>15</sup>, STRONG-HF ((Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies)<sup>16</sup>, TRANSFORM-HF (Torsemide Comparison with Furosemide for Management of Heart Failure)<sup>17</sup> și TRILUMINATE Pivotal (Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes in Patients Treated With the Tricuspid Valve Repair System Pivotal)<sup>18</sup>.

Doar rezultatele care ar conduce la recomandări noi sau modificate de clasa I/IIa au fost selectate pentru a fi incluse în tabelele de recomandări. Încercări care ar avea un impact asupra recomandărilor din alte ghiduri ESC aflate în pregătire nu au fost incluse pentru a evita discordanță. Acesta este cazul pentru REVIVED-BCIS2, care va fi luat în considerare în viitoarele ghiduri privind sindromul coronarian cronic.

Pe lângă selectarea studiilor care urmează să fie incluse, grupul de lucru, de asemenea a discutat schimbarea descrierii IC cu fracție de ejeție pastrată (ICFEP) la IC cu fracție de ejeție normală (ICFEN) și pragul fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) pentru ICFEN. Grupul de lucru a decis în cele din urmă să păstreze termenul de ICFEP și a lăsat ca orice modificare a terminologiei să fie luată în considerare în următoarele ghiduri ESC IC.

În ceea ce privește recomandările, cum ar fi în ghidurile 2021 ESC IC, grupul de lucru s-a concentrat pe obiectivele primare ale studiilor. Aceasta înseamnă că, pentru majoritatea studiilor cu IC, eficacitatea tratamentelor reduc riscul de timp până la apariția primului compozit a spitalizării pentru insuficiență cardiacă

sau deces de cauza cardiovasculară (convenția corectă pentru descrierea unui astfel de compus). Desigur, asta nu înseamnă că fiecare componentă este redusă individual. Pentru studiile cu evenimente totale, în care rezultatul compozit primar a inclus totalul de (prima și repetat) spitalizări IC și toate decesele de cauza CV, convenția pentru descrierea acestui compozit, adică și nu sau, a fost folosit. Încă o dată, asta nu înseamnă că ambele componente au fost reduse. Toate noile recomandări se adaugă recomandărilor din ghidurile ESC IC 2021, iar recomandările modificate le înlocuiesc pe cele din ghidurile ESC IC 2021.

După deliberare, grupul de lucru a decis să actualizeze recomandările pentru următoarele secțiuni ale ghidurilor ESC IC 2021:

- IC cronică: IC cu fracție de ejeție ușor redusă (ICFEmr) și ICFEP.
- IC acută.
- Comorbidități și prevenirea IC.

### 3. Insuficiența cardiacă cronică

Ghidurile ESC pentru IC originale din 2021 au adoptat clasificarea IC cronică conform FEVS (Tabelul 3).

**Tabel 3 Definiția insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă, fracție de ejeție moderat redusă și fracția de ejeție păstrată**

Tip de IC		ICFER	ICFEmr	ICFEP
Criteriul	1	Simptome ± semne <sup>a</sup>	Simptome ± semne <sup>a</sup>	Simptome ± semne <sup>a</sup>
	2	FEVS ≤ 40%	FEVS 41-49%	FEVS ≥ 50%
	3	-	-	Dovezi obiective ale anomaliilor structurale și/sau funcționale cardiace în concordanță cu prezența disfuncției diastolice VS/presiuni de umplere crescute ale VS, inclusiv niveluri de peptide natriuretice crescute <sup>c</sup>

IC, insuficiență cardiacă; ICFEmr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; ICFEP, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; ICER, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; LV ventricul stâng; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng.

<sup>a</sup>Semnele pot să nu fie prezente în stadiile incipiente ale IC (în special în ICFEP) și la pacienții tratați optim.

<sup>b</sup>Pentru diagnosticul ICFEmr, prezența altor dovezi de boală cardiacă structurală (de exemplu, atriu stâng de dimensiuni crescute, hipertrofie VS sau disfuncție de umplere a VS evidențiată ecocardiografic) face diagnosticul mai probabil.

<sup>c</sup>Pentru diagnosticul de ICFEP, cu cât este mai mare numărul de anomalii prezente, cu atât este mai mare probabilitatea de ICFEP.

Pentru cei cu ICFEmr, cu FEVS între 41% și 49%, grupul de lucru a făcut recomandări slabe (CDR IIb, NDD C) în ghidurile ESC 2021 a IC pentru utilizarea terapiilor de modificare a bolii care au clasa I de evidență pentru utilizare în IC cu fracție de ejeție redusă (ICFER). Acestea s-au bazat pe analize de subgrup ale studiilor care nu au fost concepute în mod specific pentru a se concentra pe ICFEmr, inclusiv studiile în

care obiectivele generale au fost neutre din punct de vedere statistic. Grupul de lucru nu a făcut recomandări pentru utilizarea inhibitorilor co-transportatorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2)<sup>1</sup>.

Pentru cei cu ICFEP, grupul de lucru nu a făcut recomandări pentru utilizarea terapiilor ICFER modificatoare de boală ca studii clinice cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanți ai recep-

torilor angiotensinei (BRA), antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) și inhibitorii receptorului de angiotensină-neprilizină (ARNI) nu au realizat obiectivele lor primare. Nu au existat studii publicate cu SGLT2 la inhibitorii de luat în considerare la momentul respectiv<sup>1</sup>.

De atunci, au devenit disponibile două studii cu inhibitorii SGLT2 empagliflozin și dapagliflozin, la pacienții cu IC și FEVS >40%, care justifică o actualizare a recomandărilor pentru ICFEmr și ICFEp<sup>6,8</sup>.

Primul studiu care a fost raportat a fost studiul EMPEROR-Preserved<sup>8</sup>. Acesta a recrutat 5988 de pacienți cu IC (New York Heart Association [NYHA] clasa II-IV) a căror FEVS a fost > 40% și care au avut concentrații plasmatiche de peptid natriuretic de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) crescute (>300 pg/mL pentru cei în ritm sinusal sau >900 pg/mL pentru cei cu fibrilație atrială). Aceștia au fost randomizați la empagliflozin (10 mg o dată/zi) sau placebo. Rezultatul principal a fost un compozit al decesului da cauză CV sau spitalizare pentru IC. La o reevaluare mediană de 26,2 luni, empagliflozin a redus obiectivul principal (hazard ratio [HR] 0,79, 95% confidence interval [IC] 0,69–0,90; P < .001). Efectul a fost în principal o reducere a spitalizărilor pentru IC cu empagliflozin și dar fără a exista o reducere a deceselor de cauză CV. Efectele au fost observate la pacienții cu și fără diabet zaharat de tip 2 (DZT2)<sup>8</sup>. Majoritatea pacienților au fost sub IECA/BRA/ARNI (80%) și beta-blocant (86%) și 37% erau pe un MRA<sup>19</sup>.

Un an mai târziu, studiul DELIVER a raportat efectele dapagliflozin (10 mg o dată pe zi) în comparație cu placebo la 6263 de pacienți cu IC (NYHA clasa II–IV)<sup>6</sup>. Pacienții trebuiau să aibă o FEVS > 40% la momentul recrutării, dar au fost înscrși și cei care au avut anterior o FEVS ≤40% care s-a îmbunătățit la >40%. Erau eligibili pacienții ambulatori și cei internați în spital pentru IC. O concentrație crescută de peptid natriuretic a fost, de asemenea, un criteriu de includere obligatoriu (≥300 pg/mL în ritm sinusal sau ≥600 pg/mL în fibrilația atrială).<sup>6,20,21</sup>

Dapagliflozin a redus obiectivul principal de deces CV sau agravare a IC (spitalizare IC sau vizită urgentă IC) (HR 0,82, IC 95% 0,73–0,92; P < .001). Încă o dată, efectul principal s-a datorat unei reduceri a agravării IC dar nu a existat o reducere a deceselor de cauză

CV. Dapagliflozin a îmbunătățit, de asemenea, pragul simptomelor. Efectele au fost independente de stadiul DZT2<sup>6</sup>. Eficacitatea dapagliflozinului a fost consistentă la cei care au rămas simptomatici, în ciuda îmbunătățirii FEVS, sugerând că acești pacienți pot beneficia și de inhibarea SGLT2<sup>6,22</sup>. Beneficiul dat de dapagliflozin a fost, de asemenea, consecvent în intervalul de FEVS studiat<sup>6,23</sup>. Rata de utilizare a terapiilor de fond pentru boala CV concomitentă a fost ridicată: 77% erau pe un diuretic de ansă, 77% erau pe un IECA/BRA/ARNi, 83% erau pe un beta-blocant, iar 43% erau pe un MRA<sup>6</sup>.

O meta-analiză ulterioară a datelor cumulate a celor două studii a confirmat o reducere cu 20% a criteriului final compozit al decesului de cauză CV sau a primei spitalizări pentru IC (HR 0,80, 95% CI 0,73–0,87; P < 0,001). Decesul de cauză CV nu a fost redus semnificativ (HR 0,88, 95% CI 0,77–1,00; P = 0,052). Spitalizarea pentru IC a fost redusă cu 26% (HR 0,74, 95% CI 0,67–0,83; P < .001). Au existat reduceri consistente ale obiectivului primar în intervalul FEVS studiat<sup>24</sup>. O altă meta-analiză a datelor pacienților care a încorporat date de la DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) în ICFEr cu DELIVER a confirmat că nu există nicio dovadă că efectul dapagliflozin a fost diferit în funcție de fracția de ejeție<sup>22</sup>. Aceasta a arătat, de asemenea, că dapagliflozin a redus riscul de deces de cauză CV (HR 0,86, 95% CI 0,76–0,97; P = .01)<sup>22</sup>.

Grupul de lucru a discutat în profunzime rezultatele acestor studii, concentrându-se în special pe faptul că ambele și-au îndeplinit obiectivele principale, dar au făcut acest lucru printr-o reducere a spitalizărilor pentru IC și nu a decesului de cauză CV. Grupul de lucru a decis să facă recomandări cu privire la obiectivele principale. Acest lucru este în concordanță cu toate recomandările făcute în ghidul ESC IC 2021. Grupul de lucru nu a precizat pragurile NT-proBNP pentru tratament, în concordanță cu recomandările pentru alte terapii din Ghidurile ESC HF inițiale din 2021. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, în algoritmul de diagnostic pentru IC în ghidurile ESC IC din 2021, concentrațiile crescute de peptid natriuretic sunt de obicei implicate în acest diagnostic. Luând aceste două studii în considerare, s-au făcut următoarele recomandări pentru ICFEmr și ICFEp (vezi Figurile 1 respectiv 2).

### Tabel de recomandări 1 – Recomandări pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cu fracție de ejeție ușor redusă

Recomandare	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Un inhibitor de SGLT2 (dapagliflozină sau empagliflozină) este recomandat pentru pacienții cu IC-FEmr pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC sau de mortalitate CV. <sup>c,6,8</sup>	I	A

CV, cardiovasculară; IC, insuficiență cardiacă; IC-FEmr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; SGLT2, co-transportor sodiu-glucoză tip 2.

<sup>a</sup>Clasă de recomandare.

<sup>b</sup>Nivel de evidență.

<sup>c</sup>Această recomandare se bazează pe reducerea obiectivului primar compozit utilizat în studiile EMPEROR-Preserved și DELIVER și într-o meta-analiză. Totuși, trebuie menționat faptul că a existat o reducere semnificativă doar a spitalizărilor pentru IC și nici o reducere a mortalității CV.

### Tabel de recomandări 2 - Recomandări pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cu fracție de ejeție păstrată

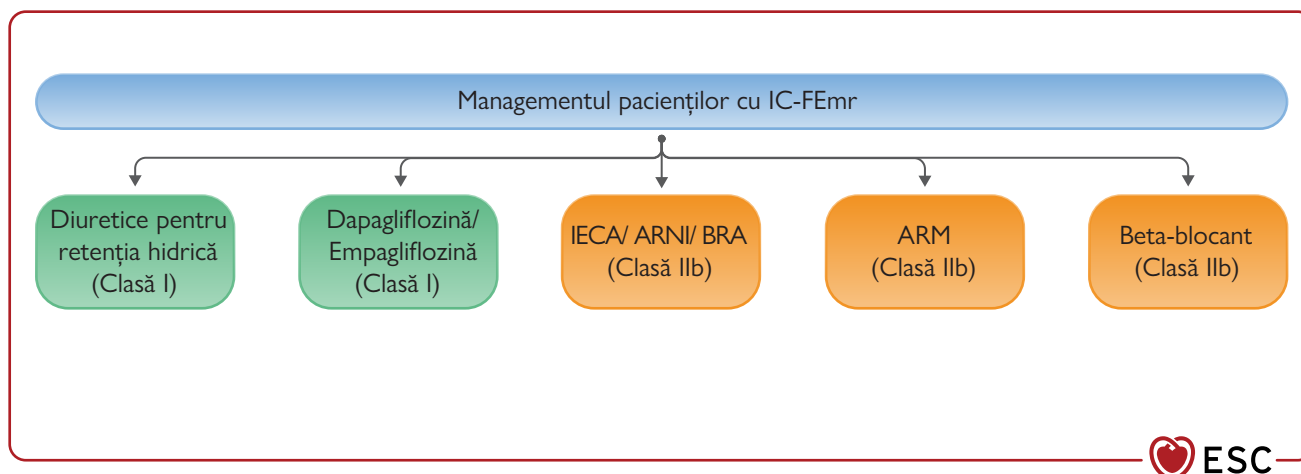
Recomandare	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Un inhibitor de SGLT2 (dapagliflozină sau empagliflozină) este recomandat pentru pacienții cu IC-FEp pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC sau de mortalitate CV. <sup>c,6,8</sup>	I	A

CV, cardiovasculară; IC, insuficiență cardiacă; IC-FEp, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; SGLT2, co-transportor sodiu-glucoză tip 2.

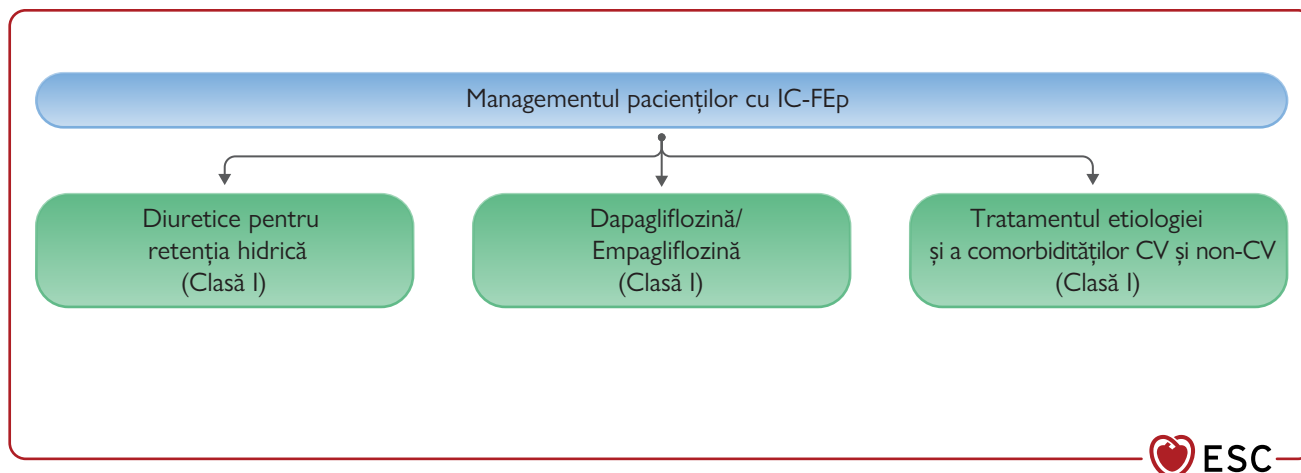
<sup>a</sup>Clasă de recomandare.

<sup>b</sup>Nivel de evidență.

<sup>c</sup>Această recomandare se bazează pe reducerea obiectivului primar compozit utilizat în studiile EMPEROR-Preserved și DELIVER și într-o meta-analiză. Totuși, trebuie menționat faptul că a existat o reducere semnificativă doar a spitalizărilor pentru IC și nicio reducere a mortalității CV.



**Figura 1** – Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă. IECA, inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; BRA, blocant de receptor de angiotensină; ARNI, inhibitor de receptor de angiotensină și de neprilizină; IC-FEmr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; ARM, antagonist de receptori de mineralocorticoizi.



**Figura 2** – Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. CV, cardiovasculare; IC-FEp, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată.



## 4. Insuficiența cardiacă acută

Tratamentul IC acute a fost ilustrat în ghidurile recente de Insuficiență Cardiacă ale Societății Europene de Cardiologie din 2021 și într-un document al Asociației de Insuficiență Cardiacă.<sup>1,25</sup> De la apariția acestor publicații, au fost conduse studii clinice cu diuretice, precum și strategii de management pentru pacienții cu IC acută. Rezultatele sunt sintetizate în cele care urmează.

### 4. 1. Tratament medicamentos

#### 4. 1. 1. Diuretice

ADVOR a fost un studiu multicentric, randomizat, cu două cohorte, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 519 pacienți cu IC acută decompensată, semne clinice de supraîncărcare volemică (adică edem, efuziune pleurală sau ascită) și un nivel de NT-proBNP de >1000 pg/mL sau un nivel de peptide natriuretice de tip B de >250 pg/mL. Aceștia au fost randomizați să primească acetazolamidă intravenos (500 mg o dată pe zi) sau placebo, pe lângă tratamentul cu diuretic de ansă administrat intravenos, conform indicațiilor din ghid.<sup>2</sup> End-pointul primar al decongestiei eficiente, definit ca absența semnelor de supraîncărcare volemică, în termen de 3 zile după randomizare și, implicit, fără necesar pentru escaladarea terapiei diuretice, a fost realizat la 108 din 256 de pacienți (42,2%) în grupul acetazolamidă și la 79 din 259 de pacienți (30,5%) în grupul placebo (raport de risc [RR] 1,46, 95% CI 1,17-1,82; P <0.001). Re-internarea pentru insuficiență cardiacă sau mortalitatea prin orice cauză s-au înregistrat la 76 de pacienți (29,7%) în grupul acetazolamidă și la 72 de pacienți (27,8%) în grupul placebo (HR 1,07, 95% CI 0,78-1,48). Durata spitalizării în grupul cu acetazolamidă a fost cu o zi mai scurtă în comparație cu grupul placebo (8,8 [95% CI 8,0-9,5] vs. 9,9 [95% CI 9,1-10,8] zile). Nu s-au găsit alte diferențe semnificative între cele 2 cohorte pentru alte obiective.<sup>2</sup> Deși, aceste rezultate ar putea susține adăugarea acetazolamidei la un regim standard de tratament diuretic pentru a grăbi decongestia, sunt necesare date suplimentare privind rezultatele și siguranța.

Studiul CLOROTIC a inclus 230 de pacienți cu IC acută, randomizați să primească hidroclorotiazidă orală (25-100 mg zilnic, în funcție de rata estimată de filtrare glomerulară [eRFG]) sau placebo, adițional față de furosemid intravenos.<sup>3</sup> Studiul a avut două obiective primare, modificarea masei corporale și variabilitatea gradului de dispnee descrisă de pacient, de la momentul inițial - la 72 de ore după randomizare. Pacienții cu hidroclorotiazidă au avut o scădere mai mare a greutății corporale la 72 de ore în comparație cu cei din grupul placebo (-2,3 vs. -1,5 kg; diferență estimată

ajustată -1,14 kg, 95% CI -1,84 la -0,42 kg; P = .002). Schimbările în gradul de dispnee raportată de pacient au fost similare între cele două grupuri.<sup>3</sup> Creșterea nivelului de creatinină serică a fost mai frecventă la pacienții tratați cu hidroclorotiazidă (46,5%) în comparație cu cei care au primit placebo (17,2%) (P <0,001). Pe de altă parte, frecvența respitalizării pentru IC și decesul din orice cauză au fost similare între grupuri, la fel ca durata spitalizării.<sup>3</sup> Prin urmare, absența unui impact clinic exclude posibilitatea de a face recomandări în aceasta actualizare de ghid. Este necesară obținerea de date suplimentare privind rezultatele și siguranța.

#### 4. 1. 2. Inhibitorii de co-transportor sodiu-glucoză 2

Studiul EMPULSE a evaluat eficacitatea inițierii precoce a empagliflozin la pacienții spitalizați pentru IC acută.<sup>9</sup> Obiectivul primar a fost 'beneficiul clinic', definit ca un obiectiv compozit ierarhic de mortalitate din orice cauză, numărul de evenimente de IC și timpul până la primul eveniment de IC sau o diferență ≥5 puncte în schimbarea scorului total de simptome al Chestionarului Kansas City de Cardiomiopatie (KCCQ) la 90 de zile, evaluat cu ajutorul metodei statistice 'win-ratio'. Evenimentele de IC au fost definite ca spitalizări pentru IC, vizite urgente pentru IC și vizite neplanificate - la pacienții ambulatorii - pentru IC. Un eveniment a fost considerat ca fiind în legătură cu IC doar dacă subiecții au prezentat semne și simptome de IC agravată și s-a procedat la escaladarea terapiei (definită drept augumentarea terapiei diuretice orale sau intravenoase, a unui agent vasoactiv sau inițierea unei intervenții mecanice sau chirurgicale).<sup>9</sup> Pacienții au fost randomizați în spital când au fost clinic stabili, cu o mediana a timpului de la internare la randomizare de 3 zile, și au fost tratați timp de până la 90 de zile. Obiectivul primar a fost atins la un număr mai mare de pacienți tratați cu empagliflozin în comparație cu placebo (raport de câștig stratificat 1,36, 95% CI 1,09-1,68; P = 0.0054). Eficacitatea a fost independentă de LVEF și de statusul diabetic. Din perspectiva siguranței, rata evenimentelor adverse a fost similară între cele două grupuri de tratament.<sup>9</sup>

Aceste rezultate sunt consistente cu cele prezentate pentru inhibitorii SGLT2 la pacienții cu IC cronică, indiferent de LVEF, și de asemenea, la cei spitalizați recent pentru IC, odată ce au devenit clinic stabili.<sup>9,26-28</sup> Cu toate acestea, este important să se acorde atenție în cazul pacienților cu DZ de tip 2 care prezintă un risc crescut de cetoacidoză diabetică, în special cei care sunt tratați cu insulină și care își modifică aportul de carbohidrați sau doza de insulină.<sup>29</sup> Inhibitorii de SGLT2 nu sunt recomandați pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

## 4. 2. Strategii de management

Două studii ample au fost publicate de la ultimele ghiduri: COACH și STRONG-HF.

### 4.2.1. Etapa internării

Studiul COACH a fost un studiu transversal, randomizat pe clustere, care a inclus 5452 de pacienți (2972 în faza de control și 2480 în faza de intervenție) înrolați în 10 centre din Ontario, Canada.<sup>4</sup> În timpul fazei de intervenție, personalul spitalicesc a utilizat scorul de risc de mortalitate în urgențele de insuficiența cardiacă, la 30 zile (EHMRG30-ST) pentru a evalua dacă pacienții prezintă un risc redus, moderat sau ridicat de deces la 7, respectiv 30 de zile. Protocolul studiului recomandă ca pacienții cu risc scăzut să fie externați precoce (în  $\leq 3$  zile) și să fie evaluați în serviciul ambulatoriu până la vizita de 30 de zile, în timp ce, la pacienții cu risc intermediar și înalt, se recomandă internarea. Totuși, chiar dacă rata externării precoce a fost similară între grupurile de intervenție și control (57% față de 58%), studiul a demonstrat reducerea cu 12% a obiectivului primar de mortalitate prin toate cauzele sau de spitalizare de cauză cardiovasculară în brațul intervențional în comparație cu brațul de control (HR 0,88, 95% CI 0,78-0,99), indicând un efect favorabil al îngrijirii de post-spitalizare.<sup>4</sup> Este posibil ca studiul să necesite validare suplimentară la nivel internațional înainte de a se putea formula vreo recomandare cu privire la integrarea sa într-un ghid de practică medicală.

### 4.2.2. Perioada premergătoare externării și faza precoce post-externare

Importanța evaluării de dinainte de externare și imediat după externare la pacienții internați pentru IC acută a fost deja subliniată în Ghidurile ESC de Insuficiență Cardiacă din 2021.<sup>1</sup> Recent, Studiul STRONG-HF a demonstrat siguranța și eficacitatea unei abordări bazate pe inițierea și titrarea terapiei medicamentoase orale, pentru IC, cu două zile înainte de externarea anticipată din spital și în vizitele de urmărire care au loc în perioada imediat post-externare.<sup>16</sup> În acest studiu, 1078 de pacienți spitalizați pentru IC acută, cu doze incomplete de principii terapeutice cu impact prognostic în IC, stabili hemodinamic, cu niveluri crescute de NT-proBNP la screening ( $> 2500$  pg/mL) și o scădere  $> 10\%$  a concentrației între screening și randomizare, au fost distribuiți aleatoriu, înainte de externare, la tratament obișnuit sau la tratament intensiv. Pacienții din grupul de tratament intensiv au primit o intensificare timpurie și rapidă a tratamentului oral pentru insuficiență cardiacă cu IECA (sau BRA) sau ARNI, beta-blocante și ARM.<sup>16</sup>

Scopul primei vizite de titrare, care a avut loc cu 48 de ore înainte de externarea din spital, a fost de a

atinge cel puțin jumătate din dozele țintă ale medicamentelor recomandate. Titrarea la dozele țintă complete ale terapilor orale a fost încercată în decurs de 2 săptămâni după externare, cu monitorizare corespunzătoare. Vizitele de urmărire, incluzând examinarea fizică și evaluarea de laborator, inclusiv măsurarea NT-proBNP, au fost efectuate la 1, 2, 3 și 6 săptămâni după randomizare pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea terapiei medicamentoase. Pacienții atribuiți la îngrijire intensivă au avut o probabilitate mai mare să primească doze complete ale terapilor orale decât cei din grupul de îngrijire obișnuită (inhibitori ai sistemului renină-angiotensină 55% față de 2%, beta-blocante 49% față de 4%, și ARM 84% față de 46%). Studiul a fost oprit înainte de termenul prestabilit, datorită beneficiului evident. Obiectivul primar de reinternare pentru IC sau de mortalitate prin orice cauză la 180 de zile s-a produs în 15,2% din pacienții din grupul de tratament intensiv și în 23,3% din pacienții din grupul de îngrijire obișnuită (raportul de risc ajustat [aRR] 0,66, 95% CI 0,50-0,86;  $P = 0,0021$ ). Reinternările pentru IC au fost reduse (aRR 0,56, 95% CI 0,38-0,81;  $P = 0,0011$ ), în timp ce mortalitatea din orice cauză până la ziua 180 nu a fost influențată (aRR 0,84, 95% CI 0,56-1,26;  $P = .42$ ). Au fost raportate rate similare de evenimente adverse grave (16% vs. 17%) și evenimente adverse fatale (5% vs. 6%) în fiecare grup.<sup>16</sup>

Așadar, pe baza rezultatelor din STRONG-HF, este recomandată strategia intensivă de tratament pentru inițierea și creșterea rapidă a dozelor terapilor orale pentru insuficiența cardiacă, respectiv urmărirea atentă în primele 6 săptămâni după externarea pentru o spitalizare pentru IC acută pentru, în prisma scăderii ratei de re-internare pentru IC, respectiv pentru scăderea mortalității prin orice cauză. În timpul vizitelor de urmărire, trebuie acordată o atenție deosebită simptomelor și semnelor de congestie, tensiunii arteriale, frecvenței cardiace, valorilor NT-proBNP, concentrațiilor de potasiu și ratei estimate de filtrare glomerulară.

STUDIUL STRONG-HF are mai multe limitări. În primul rând, populația a fost selectată minuțios, pe baza concentrațiilor inițiale de NT-proBNP și a scăderii acestora în timpul spitalizării. În al doilea rând, majoritatea pacienților din grupul de control au primit mai puțin de jumătate din dozele optime complete de ACE-I/ARB/ARNI și beta-blocante, iar, deși similar cu multe cadre clinice din lumea reală, sub-tratamentul relativ al acestora ar fi putut favoriza brațul de îngrijire intensivă. În al treilea rând, studiul a fost inițiat înainte de datele de evidență și recomandările actuale pentru inhibitorii SGLT2, care nu au fost impuse în protocol.

### Tabelul 3 – Recomandări — Recomandarea pentru evaluarea înainte de externare și precoce post-externare a pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută

Recomandare	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomandă o strategie intensivă de inițiere și de creștere rapidă a dozelor tratamentului bazat pe dovezi înainte de externare și în timpul vizitelor de urmărire frecvente și atente în primele 6 săptămâni după o spitalizare pentru IC pentru a reduce riscul de readmisie pentru IC sau deces. <sup>c,d,e,16</sup>	I	B

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocant al receptorilor de angiotensină; ARNI, inhibitor al receptorului de angiotensină–neprilysină; CV, cardiovascular; IC, insuficiență cardiacă; HFmrEF, insuficiență cardiacă cu fracțiune ușor redusă de ejeție; HFpEF, insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată; HFrEF, insuficiență cardiacă cu fracțiune redusă de ejeție; ARM, antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi; NT-proBNP, peptide natriuretice de tip B N-terminal.

<sup>a</sup>Clasă de recomandare.

<sup>b</sup>Nivel de evidență.

<sup>c</sup>În STRONG-HF, utilizarea IECA/BRA/ARNI, beta-blocantelor și a ARM a fost evaluată la pacienții cu ICFer; ICFEmr și ICFep.

<sup>d</sup>Această recomandare se bazează pe scăderea obiectivului primar utilizat în studiul STRONG-HF. Cu toate acestea, trebuie menționat că a existat o reducere semnificativă doar în reinternările pentru iIC și nici o reducere în decesul CV sau decesul de orice cauză, respectiv că aceste rezultate au fost obținute într-o anumită populație de pacienți, cu doze incomplete de terapii pentru IC bazate pe dovezi, hemodinamic stabili, cu concentrații crescute de NT-proBNP la screening (>2500 pg/mL), și o scădere >10% în concentrație între screening și randomizare, conform criteriilor de includere.

<sup>e</sup>Deși STRONG-HF s-a bazat doar pe terapie triplă de medicație neuro-hormonală, această recomandare include și empagliflozina sau dapagliflozina, pe baza evidențelor recente.<sup>6,8,9</sup>

## 5. Comorbidități

### 5.1. Boala renală cronică și diabetul zaharat tip 2

Ghidul ESC de IC din 2021 a oferit recomandări pentru prevenirea IC la pacienții cu diabet zaharat (DZ). Această actualizare oferă noi recomandări pentru prevenirea IC la pacienții cu boală cronică de rinichi (BRC) și DZ tip 2.<sup>5,7,10,11,34,35</sup>

Studiile anterioare au arătat efectele BRA în prevenirea evenimentelor de IC la pacienții cu nefropatie diabetică.<sup>36,37</sup> Atât *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* și recomandările privind îngrijirea medicală în diabet și KDIGO din 2022 ale Asociației Americane de Diabet indică tratamentul cu un IECA sau un BRA pentru pacienții cu BRC, diabet și hipertensiune arterială sau albuminurie.

#### 5.1.1 Inhibitori de co-transportor sodiu-glucoză 2

Recent au fost publicate două studii randomizate controlate, care au fost oprite prematur datorită eficacității, și o meta-analiză. DAPA-CKD a fost un studiu mul-

ticentric, dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, care a inclus atât pacienți diabetici, cât și non-diabetici, cu un raport albumină urinară-creatinină  $\geq 200$  mg/g și RFGe de 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, care au fost repartizați aleatoriu 1:1 la dapagliflozină 10 mg o dată pe zi sau placebo.<sup>5</sup> În total, 468 dintre cei 4304 pacienți înrolați (11%) aveau antecedente de IC. În timpul unei urmăriri medii de 2.4 ani, obiectivul primar, compus din declinul susținut al RFGe de  $\geq 50\%$ , al bolii renale în stadiu terminal, deces legat de boală renală sau CV, a fost redus cu 39% de dapagliflozin comparativ cu placebo (HR 0.61, 95% CI 0.51-0.72; P < 0.001). De asemenea, riscul legat de obiectivul secundar privind spitalizarea pentru IC sau deces CV a fost redus de dapagliflozină comparativ cu placebo (HR 0.71, 95% CI 0.55-0.92; P = 0.009), totuși, cu o reducere relativ mică a riscului absolut (4.6% vs. 6.4% cu dapagliflozină vs. placebo).<sup>5</sup>

EMPA-KIDNEY a înrolat un grup mai larg de pacienți cu BRC, în comparație cu DAPA-CKD, incluzând pacienți cu eRFG 20-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, chiar și în absența albuminuriei, sau cu eRFG de 45-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și un raport albumină-creatinină urinară  $\geq 200$  mg/g. Pacienții au fost randomizați 1:1 la empagliflozină 10 mg o dată pe zi sau placebo.<sup>7</sup> În total, 658 dintre cei 6609 pacienți înrolați (10%) au avut antecedente de IC. Pe parcursul unei urmăriri medii de 2 ani, s-a observat o reducere a obiectivului principal compus din progresie a bolii renale sau deces CV.<sup>7</sup> Riscul de spitalizare pentru IC sau de deces din cauze CV nu a fost redus semnificativ (HR 0.84, 95% CI 0.67-1.07; P = 0.15).<sup>7</sup>

DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY, CREDENCE<sup>39a</sup> (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation), și SCORED-<sup>39b</sup> (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk) au fost incluse împreună cu studiile în IC într-o meta-analiză recentă.<sup>35</sup> Reducerea numărului de spitalizări pentru IC și a deceselor CV a fost similară indiferent de istoricul de DZ atunci când au fost incluse atât studiile privind IC, cât și cele privind BRC (HR 0.77, CI 95% 0.73-0.81 la pacienții cu DZT2 și HR 0.79, CI 95% 0.72-0.87 la cei fără DZT2). Cu toate acestea, rezultatele nu au fost semnificative la pacienții fără diabet atunci când au fost incluse doar studiile privind BRC (HR pentru spitalizări de IC și deces CV de 0.74, 95% CI 0.66-0.82 la pacienții cu DZT2, și HR de 0.95, 95% CI 0.65-1.40 la pacienții fără DZ tip 2).<sup>35</sup> Pe baza acestor rezultate, inhibitorii SGLT2 sunt recomandați la pacienții cu BRC și DZ tip 2, și cu caracteristicile suplimentare ale participanților acestor studii, inclusiv eRFG >20-25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC sau deces CV.

### 5.1.2 Finerenona

Antagonistul de receptori aldosteronici (ARM) selectiv, nesteroidian, finerenona, a fost testat în două studii la pacienții cu boală renală diabetică. În studiul FIDELIO-DKD au fost înrolați 5734 de pacienți cu un raport albumină/creatinină urinară de 30-300 mg/g, eRFG de 25-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și retinopatie diabetică, sau un raport albumină/creatinină urinară de 300-5000 mg/g și RFG de 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>10</sup> Obiectivul principal al studiului, evaluat printr-o analiză de timp până la eveniment, a fost o combinație dintre insuficiența renală, o scădere susținută de ≥40% a RFG față de valoarea inițială pe o perioadă de ≥4 săptămâni sau deces din cauze renale. Insuficiența renală a fost definită ca insuficiență renală în stadiu terminal sau eRFG <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; insuficiența renală în stadiu terminal a fost definită ca inițierea dializei pe termen lung (timp de ≥90 de zile) sau transplantul renal. Obiectivul final primar al studiului a fost redus de finerenonă în comparație cu placebo cu 18% (HR 0.82, 95% CI 0.73-0.93; P = 0.001), în timpul unei urmăriri medii de 2.6 ani.<sup>10</sup> Nu a existat nicio dovadă de reducere a spitalizărilor pentru IC cu finerenonă față de placebo (HR 0.86, IC 95% 0.68-1.08), deși finerenona a fost asociată cu o apariție mai mică a obiectivului secundar cheie, compus din deces CV, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal și spitalizare pentru IC (HR 0.86, 95% CI 0.75-0.99; P = 0.03).<sup>10</sup> Pacienții cu IC FEr și clasa NYHA II-IV au fost excluși din studiu. Cu toate acestea, au putut fi înrolați pacienții cu ICFEr asimptomatică sau clasa I NYHA, sau cu ICFEmr sau ICFEp, astfel încât 7,7% dintre pacienții incluși au avut antecedente de IC. Efectele finerenonei asupra obiectivelor compuse CV și renale, inclusiv spitalizările pentru IC, au fost independente de un istoric anterior de IC.<sup>34</sup>

În studiul FIGARO-DKD, mai recent, obiectivul primar, evaluat într-o analiză de timp până la eveniment, a utilizat un obiectiv compus din deces de cauze CV, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau spitalizare pentru IC.<sup>11</sup> Este vorba despre un studiu la care au participat pacienți adulți cu DZT2 și BRC tratați cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină la doza maximă tolerată. BRC a fost definită în conformitate cu unul dintre cele două seturi de criterii: albuminurie persistentă, moderat crescută (raport albumină/creatinină urinară între 30 și <300 mg/g) și eRFG 25-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (adică stadiul 2 până la 4 al BRC); sau albuminurie persistentă, sever crescută (raport albumină/creatinină urinară 300-5000 mg/g) și eRFG >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (adică stadiul 1 sau 2 al BRC). Pacienții trebuiau să aibă un nivel al potasiului seric de ≤4.8 mmol/L la momentul screeningului.<sup>11</sup> Studiul a inclus 7437 de pacienți repartizați aleatoriu

la finerenonă sau placebo.<sup>11</sup> La o urmărire mediană de 3.4 ani, rata obiectivului primar, decesul CV, infarctul miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal sau spitalizarea pentru IC, a fost mai mică în brațul de tratament comparativ cu placebo (HR 0.87, 95% CI 0.76-0.98; P = 0.03). Beneficiul a fost determinat de o incidență mai mică a spitalizării pentru IC cu finerenonă față de placebo (incidență numeric mică, dar semnificativă din punct de vedere statistic) (3.2% față de 4.4%; HR 0.71, 95% CI 0.56-0.90), fără diferențe în ceea ce privește decesul de cauza cardiovasculară.<sup>11</sup> Atât în cazul FIDELIO-DKD, cât și în cazul FIGARO-DKD, apariția hiperkaliemiei a fost mai mare în grupul cu finerenonă în comparație cu grupul placebo. Cu toate acestea, rata evenimentelor adverse a fost similară între cele două brațe.

O analiză cumulată pre-specificată la nivel de pacient individual, incluzând 13 026 de pacienți cu boală renală diabetică urmăriți pentru o perioadă medie de 3 ani din ambele studii FIDELIO-DKD și FIGARO-DKD, a arătat o reducere a obiectivului CV compus, incluzând decesul CV, accident vascular cerebral non-fatal, infarct miocardic non-fatal și spitalizări de IC, precum și a spitalizărilor de IC cu finerenonă vs. placebo (HR 0.86, 95% CI 0.78-0.95; P = 0.0018; și HR 0.78, 95% CI 0.66-0.92; P = 0.0030, respectiv).<sup>40</sup> Astfel, finerenona este recomandată pentru prevenirea spitalizărilor pentru IC la pacienții cu BRC și DZ tip 2.

#### Tabel de recomandări 4 – Recomandări pentru prevenția insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu DZ tip 2 și BRC, <sup>c</sup> inhibitorii SGLT2 sunt recomandați pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC sau de deces de cauza CV. <sup>35</sup>	I	A
La pacienții cu DZT2 și BRC, <sup>c</sup> finerenona este recomandată pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC.	I	A

BRC, boala renală cronică; CV, cardiovasculară; RFG, rata de filtrare glomerulară estimată; IC, insuficiență cardiacă; SGLT2, co-transportator de sodiu-glucoză 2; DZ tip 2, diabet zaharat de tip 2.

<sup>a</sup>clasa de recomandare

<sup>b</sup>nivel de evidență

<sup>c</sup>BRC a fost definită după cum urmează: RFG 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și un raport albumină-creatinină urinară ≥200-5000 mg/g în DAPA-CKD;<sup>5</sup> RFG 20-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau RFG 45-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> cu un raport albumină-creatinină urinară ≥200 mg/g în EMPA-KIDNEY;<sup>7</sup> RFG 25-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, un raport albumină-creatinină urinară de 30-300 mg/g și retinopatie diabetică, sau RFG 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și un raport albumină-creatinină urinară de 300-5000 mg/g, în FIDELIO-DKD;<sup>10</sup> și RFG 25-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și un raport albumină-creatinină urinară de 30 până la <300 mg/g, sau RFG >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și un raport albumină-creatinină urinară de 300-5000 mg/g, în FIGARO-DKD.<sup>11</sup>

## 5.2 Deficitul de Fier

Recomandările legate de diagnosticul și tratamentul deficitului de fier se regasesc în Ghidul ESC de Insuficiență Cardiacă (IC) din 2021: Clasă I de Recomandare, Nivel de Evidență C pentru diagnosticul deficitului de fier; Clasă IIa de Recomandare, Nivel de Evidență A pentru îmbunătățirea simptomelor asociate IC, capacității de efort și calității vieții și Clasă IIa de Recomandare, Nivel de Evidență B pentru reducerea spitalizărilor pentru IC și pentru tratamentul cu carboximaltoză ferică.<sup>1</sup>

De la publicarea ghidului din 2021 însă și până la publicarea prezentului document, a fost finalizat și studiul IRONMAN.<sup>12</sup> Acesta reprezintă un studiu prospectiv, randomizat, deschis, cu endpoint orb, care a inclus pacienți cu IC, FEVS  $\leq 45\%$  și saturația transferinei  $< 20\%$  sau valoarea feritinei serice  $< 100 \mu\text{g/L}$ , alocați aleatoriu 1:1 în două brațe: unul cu derisomaltoză ferică i.v. și unul cu îngrijire standard. Pacienții incluși au fost în principal pacienți ambulatorii, deși 14% dintre aceștia au fost înrolați în timpul unei spitalizări pentru IC, iar 18% dintre ei au prezentat o spitalizare pentru IC în ultimele 6 luni. După o medie de urmărire de 2,7 ani, ratele pentru obiectivul final primar - un compozit al numărului total de spitalizări (inițială și recurente) pentru IC și decese de cauză CV - a fost de 0,82 (95% CI 0,66–1,02; P = .070). Numărul total al internărilor în spital pentru IC nu a fost semnificativ redus în grupul cu derisomaltoză ferică față de îngrijirea standard (16,7 vs. 20,9 pe 100 de pacienți-an; RR 0,80, 95% CI 0,62–1,03; P = 0,085). Ca și în studiul AFFIRM-AHF (un studiu dublu-orb, controlat, randomizat, care compară efectele carboximaltozei ferice intravenoase asupra spitalizărilor și mortalității la subiecții cu deficit de fier internați pentru IC acută),<sup>41</sup> o analiză COVID-19 predefinită, care a exclus vizita de urmărire din septembrie 2020 a arătat o reducere a riscului endpoint-ului primar în grupul cu derisomaltoză ferică față de grupul control (HR 0,76, 95% CI 0,58–1,00; P = .047). A existat o îmbunătățire la limita semnificației statistice a scorului calculat pe baza chestionarului Minnesota în grupul cu derisomaltoză ferică (diferența între tratamente -3,33, 95% CI -6,67 până la 0,00; P = .050), dar nici o diferență în scala vizuală analogică EQ-5D sau în indexul EQ-5D.<sup>12</sup> Unele dintre aceste constatări în rezultatele secundare ar putea fi explicate de lipsa ajustării pentru testarea multiplă.<sup>42</sup> Obiectivele de siguranță, adică decesul și spitalizarea datorată infecției, nu fost diferite între cele două brațe. Aceste rezultate au fost incluse în meta-analizele studiilor controlate randomizate care compară efectele terapiei cu fier i.v. cu standardul de îngrijire sau cu placebo la pacienții cu IC și deficit de fier.<sup>43–46</sup> În anal-

iza realizată de Graham et al.<sup>44</sup>, care include 10 studii însumând 3373 de pacienți, fierul i.v. a redus obiectivul compozitul format din numărul total al spitalizărilor pentru IC și decesul de cauză CV (RR 0,75, 95% CI 0,61–0,93; P < .01) și prima spitalizare pentru IC sau decesul de cauză CV (raportul de șanse [OR] 0,72, 95% CI 0,53–0,99; P = .04). Nu s-a observat nici un efect asupra deceselor de cauză CV (OR 0,86, 95% CI 0,70–1,05; P = .14) sau a mortalității de orice cauză (OR 0,93, 95% CI 0,78–1,12; P = .47). Rezultate similare au fost găsite și în celelalte meta-analize.<sup>43,45,46</sup> În studiul PIVOTAL, un regim de fier i.v. în doză mare, comparativ cu un regim în doză mică, a redus apariția primelor evenimente și recurenței evenimentelor asociate IC la pacienții care fac dializă pentru BCR în stadiu final.<sup>13,14</sup>

Având la bază studiile și meta-analizele recente,<sup>13,14,41,43,45–49</sup> suplimentarea cu fier i.v. este acum recomandată la pacienții cu HFrEF sau HFmrEF care prezintă deficit de fier pentru a îmbunătăți simptomele și calitatea vieții și ar trebui luată în considerare pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC. Deficitul de fier a fost diagnosticat prin scăderea saturației transferinei ( $< 20\%$ ) sau scăderea concentrației feritinei serice ( $< 100 \mu\text{g/L}$ ).<sup>12,41</sup> De remarcat însă este faptul că, în studiul IRONMAN, pacienții au fost excluși dacă aveau hemoglobină  $> 13 \text{ g/dL}$  (pentru femei) și  $> 14 \text{ g/dL}$  (pentru bărbați).<sup>12</sup> Noile recomandări sunt prezentate mai jos.

### Tabelul 5 de Recomandări- Recomandări pentru corectarea deficitul de fier la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Suplimentarea cu fier intravenos este recomandată la pacienții simptomatici cu ICFEr și ICFEmr care asociază deficit de fier, pentru ameliorarea simptomelor de IC și îmbunătățirea calității vieții. <sup>c12,41,47–49</sup>	I	A
Se poate lua în considerare suplimentarea de fier intravenos cu carboximaltoză ferică sau derisomaltoză ferică la pacienții simptomatici cu ICFEr și ICFEmr care asociază deficit de fier, pentru a reduce riscul de spitalizare pentru HF. <sup>c12,41,43–46</sup>	IIa	A

IC, insuficiență cardiacă; ICFEmr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; ICFEr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă.

<sup>a</sup>Clasă de recomandare.

<sup>b</sup>Nivel de evidență.

<sup>c</sup>Majoritatea dovezilor se referă la pacienți cu fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 45\%$

## 6. Declarație privind disponibilitatea datelor

Nu au fost generate sau analizate date noi în sprijinul acestei cercetări.

## 7. Informații despre autori

### Afierea autorului/membrilor grupului de lucru:

Marianna Adamo, ASST Spedali Civili di Brescia and Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Institute of Cardiology, Brescia, Italy; Roy S. Gardner, Scottish National Advanced Heart Failure Service, Golden Jubilee National Hospital, Clydebank, Glasgow, United Kingdom; Andreas Baumbach, Queen Mary University of London, Barts Heart Center, London, United Kingdom; Michael Böhm, Internal Medicine Clinic III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Saar, Germany, Internal Medicine Clinic III, Saarland University, Saarbrücken, Germany; Haran Burri, Cardiology Department, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; Javed Butler, Baylor Scott and White Research Institute, Baylor Scott and White Health, Dallas, TX, United States of America, Department of Medicine, University of Mississippi, Jackson, MS, United States of America; Jelena Čelutkienė, Clinic of Cardiac and Vascular Diseases, Vilnius University, Vilnius, Lithuania; Ovidiu Chioncel, ICCU, Emergency Institute for Cardiovascular Diseases 'Prof. Dr.C.C.Ilieșcu', București, Romania, Department of Cardiology, University of Medicine Carol Davila, București, Romania; John G.F. Cleland, British Heart Foundation Centre of Research Excellence, School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; Maria Generosa Crespo-Leiro, Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, Spain, Physiotherapy, Medicine and Medical Sciences, University of A Coruña (UDC), A Coruña, Spain, Centro Investigación Biomédica en Red Cardiovascular (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Dimitrios Farmakis, Second Department of Cardiology, Athens University Hospital Attikon, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece; Martine Gilard, Cardiology, INSERM UMR 1304 GETBO, Brest University, Brest, France; Stephane Heymans, Department of Cardiology, Cardiovascular Research Institute Maastricht, University of Maastricht, Maastricht, Netherlands, Department of Cardiovascular Sciences, Leuven University, Leuven,

Belgium; Arno W. Hoes, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; Tiny Jaarsma, Department of Health Medicine, Caring Science, Linköping University, Linköping, Sweden, Department of Nursing Science, Julius Center, University Medical Center, Utrecht, Netherlands; Ewa A. Jankowska, Institute of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Poland, Institute of Heart Diseases, University Hospital in Wrocław, Poland; Mitja Lainscak, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia, Division of Cardiology, General Hospital Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenia; Carolyn S.P. Lam, Cardiology, National Heart Centre of Singapore, Singapore, Singapore, Cardiovascular Academic Clinical Programme, Duke-National University of Singapore, Singapore, Singapore; Alexander R. Lyon, Cardio-Oncology Service, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; John J.V. McMurray, BHF Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; Alexandre Mebazaa, Faculté Santé, Université Paris Cité, Paris, France, Anesthesia and Critical care, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, MASCOT INSERM, Paris, France; Richard Mindham (United Kingdom), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France, Claudio Muneretto, Cardiac Surgery, University of Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy; Massimo Francesco Piepoli, Cardiology, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italy, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, University of Milan, Milan, Italy; Susanna Price, Cardiology and critical care, Royal Brompton and Harefield Hospitals, London, United Kingdom, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom; Giuseppe M.C. Rosano, Basic and Clinical Research, IRCCS San Raffaele Roma, Rome, Italy; Frank Ruschitzka, Department of Cardiology, University Hospital Zurich and University of Zurich, Zurich, Switzerland; and Anne Kathrine Skibelund (Denmark), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France.

## 8. Appendix

### ESC Scientific Document Group

Includes Document Reviewers and ESC National Cardiac Societies.

**Document Reviewers:** Rudolf A. de Boer (CPG Review Co-ordinator) (Netherlands), P. Christian Schulze (CPG Review Co-ordinator) (Germany), Elena Arbelo (Spain), Jozef Bartunek (Belgium), Johann Bauersachs (Germany), Michael A. Borger (Germany), Sergio Buccheri (Sweden), Elisabetta Cerbai (Italy), Erwan Donal (France), Frank Edelmann (Germany), Gloria Färber (Germany), Bettina Heidecker (Germany), Borja Ibanez (Spain), Stefan James (Sweden), Lars Køber (Denmark), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Josep Masip (Spain), John William McEvoy (Ireland), Robert Mentz (United States of America), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Jacob Eifer Møller (Denmark), Wilfried Mullens (Belgium), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Agnes A. Pasquet (Belgium), Piotr Ponikowski (Poland), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Bianca Rocca (Italy), Xavier Rossello (Spain), Leyla Elif Sade (United States of America / Türkiye), Hannah Schaubroeck (Belgium), Elena Tessitore (Switzerland), Mariya Tokmakova (Bulgaria), Peter van der Meer (Netherlands), Isabelle C. Van Gelder (Netherlands), Mattias Van Heetvelde (Belgium), Christiaan Vrints (Belgium), Matthias Wilhelm (Switzerland), Adam Witkowski (Poland), and Katja Zeppenfeld (Netherlands).

**ESC National Cardiac Societies** actively involved in the review process of the 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:

**Albania:** Albanian Society of Cardiology, Naltin Shuka; **Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Mohammed Chettibi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Noemi Pavo; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Aysel Islami; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Anne-Catherine Pouleur; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kusljagic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Theodoros Christodoulides; **Czechia:** Czech Society of Cardiology, Filip Malek; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Lars Køber; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Mohamed Abdel Ghany Koriem; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Pentti Pöder; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Johan Lassus; **France:** French Society of Cardiology, François Roubille; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Vaja Agladze; **Germany:** German Cardiac Society, Stefan Frantz; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Alexia Stavrati; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Annamaria Kosztin; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Inga Jóna Ingimarsdóttir; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Patricia Campbell; **Israel:** Israel Heart Society, Tal Hasin; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Fabrizio Oliva; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Nazipa Aidargaliyeva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov, **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Ali M. El Neihoum; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Diana Zaliaduonyte; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Alice Moore; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Netherlands:** Netherlands Society of

Cardiology, Olivier Manintveld; **North Macedonia:** The National Society of Cardiology of North Macedonia, Elizabeta Srbinska Kostovska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Kaspar Broch; **Poland:** Polish Cardiac Society, Jadwiga Nessler; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Fatima Franco; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Bogdan A. Popescu; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Anastazija Stojisic Milosavljevic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Eva Goncalvesova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Jose Gonzalez-Costello; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Krister Lindmark; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Matthias Paul; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Abdunasser Oudeh; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Lilia Zakhama; **Türkiye:** Turkish Society of Cardiology, Ahmet Celik; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Leonid Voronkov; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Andrew Clark; and **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

**ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee:** Eva Prescott (Chairperson) (Denmark), Stefan James (Co-Chairperson) (Sweden), Elena Arbelo (Spain), Colin Baigent (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Sergio Buccheri (Sweden), Borja Ibanez (Spain), Lars Køber (Denmark), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), John William McEvoy (Ireland), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Richard Mindham (United Kingdom), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Agnes A. Pasquet (Belgium), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Bianca Rocca (Italy), Xavier Rossello (Spain), Ilonca Vaartjes (Netherlands), Christiaan Vrints (Belgium), Adam Witkowski (Poland), and Katja Zeppenfeld (Netherlands).

## 9. Bibliografie

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 2022;**387**:1185–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
- Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023;**44**:411–21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
- Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, Austin PC, Taljaard M, Chong A, et al. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes. *N Engl J Med* 2023;**388**:22–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211680>
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1089–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;**388**:117–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;**28**:568–74. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:2219–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>

11. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;**385**:2252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
12. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;**400**:2199–209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02083-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02083-9)
13. Maccougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2019;**380**:447–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810742>
14. Jhund PS, Petrie MC, Robertson M, Mark PB, MacDonald MR, Connolly E, et al. Heart failure hospitalization in adults receiving hemodialysis and the effect of intravenous iron therapy. *JACC Heart Fail* 2021;**9**:518–27. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.04.005>
15. Perera D, Clayton T, O’Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1351–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>
16. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;**400**:1938–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
17. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2023;**329**:214–23. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23924>
18. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *N Engl J Med* 2023;**388**:1833–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300525>
19. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:2383–92. <https://doi.org/10.1002/ehf.2064>
20. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:1217–25. <https://doi.org/10.1002/ehf.2249>
21. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial. *JACC Heart Fail* 2022;**10**:184–97. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>
22. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, Jhund PS, Claggett B, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med* 2022;**28**:2504–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02102-9>
23. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022;**28**:1956–64. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
24. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;**400**:757–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
25. Masip J, Frank Peacock W, Arrigo M, Rossello X, Platz E, Cullen L, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022;**11**:173–85. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab122>
26. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:1302–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.021>
27. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;**384**:117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
28. Tomassoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:431–41. <https://doi.org/10.1002/ehf.2397>
29. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;**22**:1619–27. <https://doi.org/10.1111/dom.14075>
30. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the registry to improve the use of evidence-based heart failure therapies in the outpatient setting (IMPROVE HF). *Circulation* 2010;**122**:585–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471>
31. Gheorghiade M, Albert NM, Curtis AB, Thomas Heywood J, McBride ML, Inge PJ, et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail* 2012;**18**:9–17. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00250.x>
32. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:351–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>
33. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017;**38**:1883–90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx026>
34. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, Farmakis D, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:996–1005. <https://doi.org/10.1002/ehf.2469>
35. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists’ Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;**400**:1788–801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;**345**:861–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
37. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke VWR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;**345**:851–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
38. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;**45**:3075–90. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
39. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Pina IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2019;**95**:1304–17. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>
40. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;**43**:474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
41. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;**396**:1895–904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4)
42. Pocock SJ, Rossello X, Owen R, Collier TJ, Stone GW, Rockhold FW. Primary and secondary outcome reporting in randomized trials: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:827–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.024>
43. Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, Ambrosy AP, Mentz RJ, Fudim M. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2023;**10**:1473–80. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14310>
44. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023;**25**:528–37. <https://doi.org/10.1002/ehf.2810>
45. Vukadinovic D, Abdin A, Emrich I, Schulze PC, von Haehling S, Bohm M. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2023;**112**:954–66. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02207-2>
46. Anker SD, Khan MS, Butler J, von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: a Bayesian meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023. <https://doi.org/10.1002/ehf.2860>
47. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;**361**:2436–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>
48. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J* 2013;**34**:30–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs504>
49. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;**36**:657–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>