



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Срчана инсуфицијенција

**Клинички водич 16/12
Београд, 2013.**

Израдила Републичка стручна
комисија за израду и
имплементацију водича
добре клиничке праксе

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ
ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе финансирао је Пројекат Министарства здравља Републике Србије „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење срчане инсуфицијенције

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Издавач: Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Уредник: Проф. др Горан Милашиновић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Татјана Станић

Техничка припрема и штампа: Агенција Формат Београд

Тираж: 1.000 комада

ISBN 978-86-6235-009-1

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.12-008.46(083.1)

НАЦИОНАЛНИ водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење срчане инсуфицијенције / [израдила] Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Министарство здравља Републике Србије ; [уредник Горан Милашиновић]. - Београд : Агенција за акредитацију здравствених установа, 2013 (Београд : Агенција Формат). - 64 стр. : табеле ; 30 см. - (Клинички водич ; #16, #2013)

Тираж 1.000. - Уводна реч уредника: стр. 3. - Библиографија: стр. 52-63.

ISBN 978-86-6235-009-1

1. Србија. Министарство здравља. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе
а) Срце - Инсуфицијенција - Упутства
COBISS.SR-ID 199817228

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА:

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧИ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ дело су радних група и рецензената, састављених од еминентних домаћих стручњака, а именованих од Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, којој је стручну, техничку и организациону подршку у раду пружала Агенција за акредитацију здравствених установа Србије.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим другим земљама (нпр. NICE у Енглеској), а циљ им је рационална примена и додатна анализа резултата великих, мултицентричних научних студија – које су основ глобалних препорука за добру клиничку праксу – како би се иначе веома велики издаци за савремену медицину довели до нивоа корисног и исплативог.

Приликом избора приоритетних тема у првој години рада, Комисија се руководила истраживањем „Оптерећење болестима у Србији“ из 2000. године, које је користило методу „Глобална оптерећеност болестима“ (Murray & Lopez, 1996). Међутим, већ на првом састанку Комисија је заузела став да се рад на водичима настави и континуирано одвија у наредним годинама како би се обухватила сва поља медицине и здравствене заштите.

Основни задатак који су имале радне групе био је да током израде водича уједине сопствену стручност, податке добијене претрагом литературе и познавање домаћих посебности здравствене заштите како би обезбедили да се у водичима нају врхунски донети светске медицине који су истовремено примењиви на нашу тренутну социо-економску стварност и здравствени систем.

Приликом рада, радне групе имале су на располагању „Упутства за израду, развој и имплементацију водича добре клиничке праксе“, да би се постигла истоветност у форми, као и обавезујућу препоруку Републичке комисије да појединачни водич обухвати не само све видове дијагностике и лечења, него и све нивое здравствене заштите, од примарне до терцијарне, како би нашао свеобухватну примену код свих актера и фактора укључених у систем домаћег здравства. Ради што бољег и ефикаснијег приступа тексту појединачног водича, Републичка комисија донела је одлуку да се најпотпунија и најшира верзија водича, која укључује све референце које је Радна група користила приликом рада, постави на интернет-странице Агенције за акредитацију здравствених установа Србије и Министарства здравља. Национални водичи добре клиничке праксе нису обавезујући ни за једног лекара у Србији, али морална обавеза сваког јесте да у процесу дијагностике и лечења примењује сва расположива достигнућа и знања савремене медицине, а она се од средине XX века ослањају готово искључиво на чињеницама и доказима добијеним из великих научних студија, што је управо главна теоријска основица за израду ових националних водича. Због тога, Републичка комисија мисли да ће уважавање и пуна примена националних водича добре клиничке праксе водити уједначеном и усаглашеном приступу оболелој особи од стране свих актера у ланцу нашег здравственог система, чиме ће се обезбедити боља домаћа медицина и ефикасније лечење, те предлаже свима у здравству на које се појединачни водич односи да га уврсте у обавезну медицинску литературу, а његову примену сврстају у будући морални кодекс.

Онима који буду поступили другачије, преостаје да одговарају сопственој савести.

Београд, 7. септембар 2012.

Проф. др Горан Милашиновић

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац:

Проф. др Петар М. Сеферовић

Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије и Медицински факултет у Београду

Секретар:

Доц. др Арсен Д. Ристић

Центар за поликлиничку делатност – Поликлиника и Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије и Медицински факултет у Београду

Чланови Радне групе:

Проф. др Зорана Васиљевић

Ургентни центар, Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије

Проф. др Марина Дељанин Илић

Институт за рехабилитацију, Нишка Бања и Медицински факултет Универзитета у Нишу

Прим. др Мирјана Лапчевић

Дом здравља Вождовац, Београд

Проф. др Слободан Додић

Институт за кардиоваскуларне болести Војводине, Сремска Каменица и Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Др Наташа Мицковски

Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, Београд

Др сц. мед. Славица Радовановић

Клиничко-болнички центар Бежанијска коса, Београд

Др Иван Милинковић

Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије

Рецензенти:

Проф. др Синиша У. Павловић

Центар за поликлиничку делатност – Поликлиника, Пејсмејкер центар „Проф. др Милан-Бане Ђорђевић, Клинички центар Србије, Медицински факултет у Београду

Проф. др Синиша Димковић

Клиничко-болнички центар Звездара, Медицински факултет у Београду

Прим. мр сц. мед. Драгана Налић

Дом здравља Вождовац, Београд, члан Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Садржај

I СКРАЋЕНИЦЕ	8
II ДЕФИНИЦИЈЕ НИВОА ДОКАЗА И КЛАСЕ ПРЕПОРУКА	10
1. УВОД	11
2. ДЕФИНИЦИЈА И ДИЈАГНОЗА	11
2.1. Дефиниција	11
2.2. Епидемиолошки подаци	11
2.3. Етиологија	11
2.4. Патофизиологија	12
2.5. Природни ток	13
2.6. Процена тежине срчане инсуфицијенције	13
2.7. Клинички облици	13
2.8. Постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције	14
2.8.1. Симптоми и знаци	14
2.8.2. Опште дијагностичке методе	15
2.8.3. Дијагностичке методе које се препоручују код свих болесника са сумњом на срчану инсуфицијенцију	16
2.8.4. Натриуретски пептиди	16
2.8.5. Телерадиографија срца и плућа	16
2.8.6. Рутинске лабораторијске анализе	16
2.8.7. Алгоритам за постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције	17
3. ЗНАЧАЈ НЕИНВАЗИВИХ И ИНВАЗИВНИХ МЕТОДА У ПОСТАВЉАЊУ ДИЈАГНОЗЕ СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ	18
3.1. Ехокардиографија	20
3.1.1. Постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције са смањеном EFLK	20
3.1.2. Постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције са очуваном EFLK	20
3.2. Трансезофагеална ехокардиографија	21
3.3. Стрес-ехокардиографски тест	21
3.4. Магнетна резонанца срца	21
3.5. Сингл фотон емисиона компјутеризована томографија, радионуклеотидна вентрикулографија, позитрон емисиона томографија и компјутеризована томографија срца	21
3.6. Селективна коронарографија	21
4. ДОДАТНЕ ДИЈАГНОСТИЧКЕ МЕТОДЕ	22
4.1. Тест оптерећења	22
4.2. Амбулаторни електрокардиографски Holter мониторинг	22
4.3. Генетско тестирање	22
4.4. Катетеризација срца и ендомиокардна биопсија	22
5. ПРОГНОЗА СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ	22

6. МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА СА СРЧАНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ И СМАЊЕНОМ ЕЈЕКЦИОНОМ ФРАКЦИЈОМ ЛЕВЕ КОМОРЕ	23
6.1. Циљеви лечења срчане инсуфицијенције	23
6.2. Лечење срчане инсуфицијенције са смањеном ејекционом фракцијом леве коморе	24
6.2.1. Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима	25
6.2.2. Блокатори бета рецептора	25
6.2.3. Антагонисти минералокортикоидних/алдостеронских рецептора	26
6.2.4. Други лекови код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ејекционом фракцијом леве коморе	27
6.2.5. Блокатори ангиотензина II	28
6.2.6. Ивабрадин	29
6.2.7. Дигиталис	29
6.2.8. Комбинација хидралазина и изосорбид динитрата	29
6.2.9. Омега-3 полинезасићене масне киселине	30
6.3. Лекови код којих нису доказани корисни ефекти код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном EFLK (NYHA II-IV)	30
6.3.1. Статини, инхибитори ренина, орални антикоагулантни лекови	30
6.4. Лекови контраиндиковани код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном EFLK (NYHA II-IV)	30
6.5. Диуретици	31
6.6. Хигијенско-дијететске мере	32
7. МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА СА СРЧАНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ И ОЧУВАНОМ ЕЈЕКЦИОНОМ ФРАКЦИЈОМ	32
8. УЛОГА ИМПЛАНТАБИЛНИХ КАРДИОВЕРТЕР - ДЕФИБРИЛАТОРА И РЕСИНХРОНИЗАЦИОНЕ ТЕРАПИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ БОЛЕСНИКА СА СРЧАНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ И СМАЊЕНОМ ЕЈЕКЦИОНОМ ФРАКЦИЈОМ ЛЕВЕ КОМОРЕ	33
8.1. Имплантабилни кардиовертер дефибрилатори	33
8.2. Ресинхронизациона терапија	34
9. ЗНАЧАЈ И ЛЕЧЕЊЕ КОМОРБИДИТЕТА КОД БОЛЕСНИКА СА СРЧАНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ СА ПОСЕБНИМ ОСВРТОМ НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ...	36
9.1. Дијабетес мелитус.....	36
9.2. Хронична опструктивна болест плућа	37
9.3. Артеријска хипертензија	37
9.4. Инсуфицијенција бубрега	38
9.5. Анемија и дефицит гвожђа	38
9.6. Кардијална кахексија	38
9.7. Малигнитети, кардиотоксичност и паранеопластични синдром	39
9.8. Депресија	39
9.9. Еректилна дисфункција	39
9.10. Гихт	39
9.11. Хиперлипидемије	39
9.12. Гојазност	39
9.13. Бенигна хиперплазија простате	40
9.14. Поремећај спавања и дисања током сна	40

10. АКУТНА СРЧАНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА	40
10.1. Лечење акутне срчане инсуфицијенције	41
10.2. Лечење болесника непосредно по пријему	43
10.3. Лечење након стабилизације	46
10.3.1. Терапијамедикаментима.....	46
10.3.2. Неинвазивна вентилација, ендотрахеална интубација и инвазивна вентилација, уређаји за механичка циркулаторну потпору и ултрафилтрација.....	46
10.3.3. Инвазивни мониторинг: интраартеријска линија и катетеризација десног срца ...	47
11. ХИРУРШКА И ПЕРКУТАНА КОРОНАРНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА, УРЕЂАЈИ ЗА МЕХАНИЧКУ ЦИРКУЛАТОРНУ ПОТПОРУ И ТРАНСПЛАНТАЦИЈА СРЦА	47
11.1. Коронарна ревакуларизација	47
11.2. Валвуларна хирургија	48
11.3. Трансплантација срца	48
11.4. Уређаји за механичку циркулаторну потпору	50
12. РЕФЕРЕНЦЕ	52

I Скраћенице

АЦЕИ – инхибитори конвертујућег ензима
АКС – акутни коронарни синдром
АРБ – блокатори ангиотензина II
АВ – атриовентрикуларни
АВА – површина отвора аортне валвуле
bid. – *bis in die* (два пута дневно)
ББ – блокатори бета рецептора
БиВАД – уређај за механичку циркулаторну потпору обе срчане коморе
БМИ – индекс телесне масе
БНП – мождани натриуретски пептид
СИ – срчани индекс
ЦОХ – цикло-оксигеназа
ЦПАП – континуирана вентилација позитивним ваздушним притиском
ЦРТ-Д – ресинхронизациона терапија са дефибрилатором
ЦРТ-П – ресинхронизациона терапија са пејсмејкером
ЦВИ – цереброваскуларни инсулт
ДК – десна комора
ЕКМО – екстракорпорална мембранска оксигенација
ЕДВ – енд-дијастолни волумен
ЕФЛК – ејекциона фракција леве коморе
еГФР – процењени однос гломеруларне филтрације
ЕХО – ехокардиографија
ЕКГ – електрокардиограм
ЕСВ – енд-сistolни волумен
ФЕВ1 – форсирани експираторни волумен у првој секунди
ФФР – фракциона резерва коронарог протока
ФВК – форсирани витални капацитет
ГФР – јачина гломерулске филтрације
HbA1c – хемоглобин A1C
Х-ИСДН – хидралазин и изосорбид-динитрат
ХОБП – хронична опструктивна болест плућа
ИАБП – интрааортна балон пумпа
ИКД – имплантабилни кардиовертер дефибрилатор
ИМ – инфаркт миокарда
и.в. – интравенски
ЈИН – јединица интензивне неге
КАТ – катетеризација
кг – килограм
КЈ – коронарна јединица
КМП – кардиомиопатија
ЛАД – предња десцедентна коронарна артерија
ЛК – лева комора
ЛВАД – уређај за механичку циркулаторну потпору леве срчане коморе
МДЦТ – мултислајсна компјутеризована томографија
МР – магнетна резонанца срца
МР про АНП – *мид-регионал* проатријални натриуретски пептид
МРА – антагонисти минералоконтрикоидних рецептора
НИПВ – неинвазивна вентилација позитивним притиском
НИВ – неинвазивна вентилација

NSAID – нестероидни антиинфламаторни лекови
НТ про БНП – Н терминални про Б натриуретски пептид
НТГ – нитроглицерин ПаО₂ – парцијални притисак кисеоника
NYHA – *New York Heart Association*
od – *omni die* (једном дневно)
ПЦИ – перкутана коронарна интервенција
ПЦ – плућни капиларни притисак
ПЕТ – позитрон емисиона томографија
ПЕТ – позитронска емисиона томографија
РААС – ренин-ангиотензин-алдостерон систем
РР – релативни ризик
РТГ – телерадиографија
СПЕКТ – сингле пхотон емисиона компјутерска томографија
SpO₂ – сатурација кисеоником периферне крви
сСТ-2 – растворљив СТ-2
tid – *ter in die* (три пута дневно)
ТА – артеријски притисак
ТАПСЕ – систолна покретљивост равни трикуспидног прстена
ТАВИ – трансортна имплантација валвуле
ТЕЕ – трансезофагеална ехокардиографија
ТИБЦ – укупан капацитет везивања гвожђа
ТТЕ – трансторакална ехокардиографија
УЦ – Ургентни центар
уг – микрограм
ВО₂ – максимална потрошња кисеоника
α – алфа адренергички рецептори
β – бета адренергички рецептори
δ – допамински рецептори
μмол/л – микромол по литру

II Дефиниције нивоа доказа и класе препорука

Дефиниције класе препорука

Класа I	Постоје докази и/или општа сагласност да је одређено лечење или метода ефикасна и корисна
Класа II	Постоје противречни докази и/или различити ставови колико је одређено лечење или метода ефикасна и корисна
Класа IIa	Највећи број доказа говори у прилог ефикасности и корисности
Класа IIб	Највећи број доказа говори против ефикасности и корисности
Класа III	Постоје докази или општа сагласност да одређено лечење или метод није ефикасан и користан, а у неким случајевима може бити штетан

Дефиниције нивоа доказа

Ниво доказа A	Докази потичу из више рандомизованих клиничких студија или мета-анализа
Ниво доказа Б	Докази потичу из једне рандомизоване студије или великих нерандомизованих студија
Ниво доказа Ц	Консензус или мишљење експерата и/или мале студије, ретроспективне студије, регистри

1. Увод

Срчана инсуфицијенција је смртоносна и онеспособљавајућа болест која спада у највеће проблеме савремене цивилизације. Процењује се да у земљама Европске уније око 2% одраслих болује од срчане инсуфицијенције, док тај број расте после 65. године на 6–10% [1,2]. Последње две деценије инциденција срчане инсуфицијенције није се повећавала, док је преваленција у порасту, због мањег морталитета од кардиоваскуларних обољења. Овај синдром је узрок 5% свих медицинских и геријатријских хоспитализација, нарочито код старијих од 65 година [2,3], што указује на значај превентивног и правовременог лечења. Срчана инсуфицијенција је такође узрок великих трошкова здравственог осигурања, у којима чини 2% од укупних трошкова, од чега болничко лечење учествује са око 70% [4,5].

2. Дефиниција и дијагноза

2.1. Дефиниција

Срчана инсуфицијенција се најчешће дефинише као клинички синдром који настаје због поремећаја структуре или функције срца који га онемогућавају да задовољи потребе организма за кисеоником, неопходне за избалансиран метаболизам периферних ткива. Смањење контрактилне функције срца доводи до активације компензаторних кардијалних и екстракардијалних механизма и низа хемодинамских, бубрежних, неурогених и хормонских поремећаја [1,6,7].

2.2. Епидемиолошки подаци

На светском нивоу, сматра се да око 2% опште популације болује од срчане инсуфицијенције, да се 0,1% популације налази у узнапредовалој фази болести, а да на трансплантацију срца чека 0,001% становништва. Епидемиолошка истраживања указују да 30–40% болесника умире у првој години од постављања дијагнозе, док 60–70% доживи смртни исход унутар неколико година, најчешће због прогресије болести или изненадне аритимичне смрти. Морталитет је већи код болесника који су били хоспитализовани и знатно је већи од смртности болесника оболелих од карцинома [3,4,8]. Пет година после постављања дијагнозе, преживљавање болесника са срчаном инсуфицијенцијом који се налазе у одмаклој фази болести изједначава се са преживљавањем оболелих од малигних болести.

2.3. Етиологија

Различити поремећаји у структури, механичкој функцији или електричној активности срца могу довести до срчане инсуфицијенције. Утврђивање срчаног обољења које узрокује срчану инсуфицијенцију, заузима кључно место у њеној дијагностици. Ишемијски, метаболички, имунолошки, инфламаторни, инфективни, ендокринолошки, генетски, неопластични процеси и трудноћа такође могу да проузрокују срчану декомпензацију. Узроци срчане инсуфицијенције су многобројни, варирају у зависности од географског подручја и мењали су се током развоја цивилизације.

У развијеним земљама Запада, дисфункција ЛК најчешће је изазвана исхемичним обољењем срца, са артеријском хипертензијом или без ње. Артеријска хипертензија је код великог броја болесника у основи настанка срчане инсуфицијенције, чешће код жена него код мушкараца. Најчешће постоји неколико удружених фактора ризика (артеријска хипертензија, поремећен метаболизам гликозе, хиперлиппротеинемија, гојазност, пушење и физичка неактивност) који доводе до атеросклеротичног обољења коронарних артерија, са прележаним инфарктом миокарда или

без прележаног инфаркта миокарда. Дисфункција леве коморе је тежа уколико постоји претходни инфаркт миокарда, али се може јавити и код болесника са хибернисаним миокардом, стањем у коме смањена перфузија доводи до хипокинезије миокарда, иако је он функционалан [9,10].

Идиопатска дилатациона кардиомиопатија један је од честих етиолошких фактора у настанку систолне дисфункције ЛК. Сматра се да код 15–20% болесника са овом болешћу долази до развоја срчане инсуфицијенције [6,11,12]. Хередитет, претходна вирусна инфекција, неумерено конзумирање алкохола, као и изложеност другим токсинима, укључујући хемиотерапијске агенсе, најчешћи су етиопатогенетски фактори. Болести срчаних залистака, као последица реуматске грознице, знатно су ређи узрок срчане инсуфицијенције, нарочито у развијеним земљама света, док је дегенеративна болест срчаних залистака такође честа.

Болесници са дијабетесом чешће оболевају од срчане инсуфицијенције од особа са нормалном гликорегулацијом. Код ових болесника артеријска хипертензија и хиперлиппротеинемична су честе, а коронарна атеросклероза се брже развија и има тежи облик. Поремећена гликорегулација повећава ризик за настанак срчане инсуфицијенције код болесника са акутним инфарктом миокарда, а сматра се да је дијабетес чешће удружен са фиброзом миокарда и дијастолном дисфункцијом. Дијабетес изазива аутономну дисфункцију и погоршава бубрежну, плућну и ендотелну функцију, а тиме и срчану инсуфицијенцију [13,14]. Сматра се да прва лезија коју дијабетес испољава на кардиоваскуларном систему може бити депресиван утицај на миокард, који се клинички испољава као дијабетична кардиомиопатија [15].

Преткоморска фибрилација може директно да проузрокује срчану инсуфицијенцију због недостатка преткоморског доприноса срчаном циклусу, као и због смањења дијастолног пуњења насталог услед тахикардије [16,17]. Ако дуже траје, атријална фибрилација може довести до тахикардиомиопатије. Срчана инсуфицијенција повећава ризик за појаву преткоморске фибрилације, који расте са њеном тежином.

2.4. Патофизиологија

Преко половине болесника са срчаном инсуфицијенцијом има смањену ЕФЛК. Она се, мада је етиолошки хетерогена, данас издваја у посебну, најважнију групу ових болесника.

Уколико је болесник претходно прележао инфаркт миокарда, неоштећени део срчаног мишића (кардиомиоцити и екстраћелијски матрикс) доживљава ремоделовање, што доводи до његове дилатације и хипоконтрактилности. У даљем току болести, функција ЛК се даље погоршава а димензије срчаних шупљина се повећавају. Прогресију болести потпомаже појава нових исхемичних догађаја и активација неурохуморалних механизма, који покушавају да одрже функцију миокарда. Кључни неурохуморални механизми који се покрећу у срчаној инсуфицијенцији су систем РААС и симпатички аутономни систем. Овај патофизиолошки ланац је еволутивни одбрамбени механизам намењен адекватној перфузији виталних органа, срца и мозга. У условима постојања срчане инсуфицијенције, када је разлог хипоперфузије периферије ослабљена функција миокарда а не физичка нокса (искрвављење), ови неурохуморални механизми постају штетни и погоршавају миокардну функцију, даље слабе срце и стварају „зачарани круг“ (*circulus vitiosus*) у патофизиологији срчане инсуфицијенције. Прекид овог зачараног круга је најважнији за успешно лечење срчане инсуфицијенције [12,14].

Болесници са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ЕФЛК (дијастолна срчана инсуфицијенција) данас се издвајају у посебну групу, имају клиничке знаке срчане инсуфицијенције и ЕФЛК између 40–45%. Они имају другачији епидемиолошки и етиолошки профил, старији су, гојазни и чешће су женског пола. Ређе имају исхемично обољење срца а чешће дијабетес, артеријску хипертензију и атријалну фибрилацију. Најчешће немају дилатацију ЛК већ само повећану дебљину зидова и увећање леве преткоморе [18,19].

2.5. Природни ток

Смањење контрактилне снаге миокарда има за последицу развој и погоршање симптома болести, што утиче на смањење квалитета живота болесника, пад функционалног капацитета и појаву епизода срчане декомпензације које захтевају хоспитализација и повећавају трошкове лечења. Животни век ових болесника је скраћен и они најчешће умиру услед знатног слабљења рада срца и малигних поремећаја ритма. За одржавање функције ЛК од значаја је синхронизовани рад обе срчане коморе као и рад преткомора, па појава атријалне фибрилације или поремећаја спровођења (блок леве гране Хисовог снопа) може да доведе до акутне декомпензације ових болесника.

Пре увођења савременог лечења срчане инсуфицијенције, морталитет ових болесника је износио 60–70% у току 5 година, уз честе хоспитализације, док је примена неурохуморалне блокаде знатно побољшала њихову прогнозу, смањила морталитет и број хоспитализација за 30–50% [14-17].

2.6. Процена тежине срчане инсуфицијенције

Најчешће се тежина срчане инсуфицијенције процењује на основу класификације Њујоршког кардиолошког друштва (NYHA класификација) (Табела 1):

Табела 1. NYHA функционална класификација заснована на тежини симптома и физичкој активности

Класа I	Болесник нема ограничења физичке активности, уобичајено физичко оптерећење не доводи до замора, гушења или палпитација.
Класа II	Постоји мање ограничење физичке активности, болесник се осећа добро када мирује, али уобичајене активности изазивају замор, гушење или палпитације.
Класа III	Болесник има знатно ограничење физичке активности, осећа се добро у мировању, али мале уобичајене активности доводе до симптома.
Класа IV	При најмањој физичкој активности јављају се тегобе или су симптоми срчане инсуфицијенције присутни у мировању а погоршавају се при најмањем физичком напору.

2.7. Клинички облици

Постоји неколико клиничких облика срчане инсуфицијенције, међу којима постоји преклапање. Више ових облика може се јавити код једног болесника у различитим стадијумима болести. Уколико су болесници без погоршања и са адекватном терапијом у последњих месец дана, сматрају се стабилним, а уколико је дошло до погоршања, користи се термин срчана декомпензација. Новонастала срчана инсуфицијенција може да настане акутно (акутни инфаркт миокарда), или се развија постепено у дужем периоду. Болесници могу имати симптоме и знаке срчане инсуфицијенције у оквиру обољења које се у потпуности повлачи (миокардитис) или потпуни опоравак настаје после примене лекова.

- **Асимптоматска срчана дисфункција** представља систолну дисфункцију ЛК без симптома срчане инсуфицијенције.
- **Акутна срчана инсуфицијенција** је акутна кардиогена диспнеја коју карактеришу знаци плућне конгестије, укључујући едем плућа. Ово стање се односи и на кардиогени шок.
- **Хронична срчана инсуфицијенција** је патофизиолошко стање које настаје постепено и у коме постоји смањена инотропна функција миокарда.
- **Код реверзибилне (интермитентне) срчане инсуфицијенције**, постојећи симптоми и знаци срчане инсуфицијенције повлаче се на медикаментозну терапију и наступају периоди клиничког побољшања.
- **Код ирреверзибилне (трајне) срчане инсуфицијенције** и поред интензивне терапије медикаментима нема периода клиничког побољшања и болест је прогресивна до смртог исхода.

- **Инсуфицијенција левог срца** карактерише се конгестијом плућа јер лева комора не може да истисне онолико крви колико се плућна циркулација пуни из десне коморе.
- **Инсуфицијенција десног срца** карактерише се системским конгестивним променама, синдромом пораста притиска у венском систему (набрекле вене врата, хепатомегалија и периферни едеми).

2.8. Постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције

Постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције захтева потврду присуства симптома и знакова ове болести, као и објективне доказе постојања структурног или функционалног оштећења миокарда (Табела 2).

Табела 2. *Критеријуми за постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције*

За постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције са смањеном ЕФЛК неопходно је да постоје:
1. Типични симптоми срчане инсуфицијенције
2. Типични знаци срчане инсуфицијенције ^а
3. Сnižена ЕФЛК
Дијагноза срчане инсуфицијенције са очуваном ЕФЛК заснива се на:
1. Типичним симптомима срчане инсуфицијенције
2. Типичним знацима срчане инсуфицијенције ^а
3. Нормалној или благо сниженој ЕФЛК и ЛК нормалне величине
4. Постојању релевантног структурног обољења срца (хипертрофија ЛК /дилатација леве преткоморе) и/или дијастолна дисфункција

Легенда: ^аЗнаци могу бити одсутни у раним фазама срчане инсуфицијенције и код болесника на диуретској терапији

2.8.1. Симптоми и знаци

Постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције је због неспецифичности симптома, нарочито у раним стадијумима болести, веома тешко (Табеле 3 и 4.). Ортопнеја и пароксизмална ноћна диспнеја, иако специфичне, нису честе код болесника са блажим облицима срчане инсуфицијенције, па су мање сензитивне [20].

Знакови срчане инсуфицијенције који су последица ретенције соли и воде нису специфични а периферни отоци могу имати и друге узроке и такође се повлаче после примене диуретика. Специфични знаци попуштања срца, набрекле вене врата и померање врха срца улево теже се откривају и могу се лако превидети [20,21].

Код гојазних, старих и код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа, симптоми и знаци срчане инсуфицијенције се тешко препознају [21].

Табела 3: *Типични симптоми и специфични знаци срчане инсуфицијенције*

Типични симптоми	Специфични знаци
Недостатак ваздуха	Повишен југуларни венски притисак
Отропноја	Хепатојугуларни рефлукс
Пароксизмална ноћна диспнеја	Трећи срчани тон (ритам галоба)
Смањена толеранција напора	Иктус померен латерално
Замор, слабост, малаксалост	Шум на срцу
Отоци зглобова	

Табела 4: Мање типични симптоми и знаци срчане инсуфицијенције

Мање типични симптоми	Мање специфични знаци
Ноћни кашаљ	Периферни едеми (зглобови, екстремитети, скротуми)
Свирање у грудима	Крепитације на плућима
Пораст телесне тежине (> 2 кг/недељно)	Ослабљен дисајни шум и тмули перкуторни звук на базама плућа (плеурални излив)
Губитак телесне тежине (у узнапредовалим облицима)	Тахикардија
Осећај отечености	Неправилан пулс
Губитак апетита	Тахипнеја (> 16 удаха/мин)
Конфузија (нарочито код старијих)	Хепатомегалија
Депресија	Асцитес
Палпитације	Кахексија
Синкопа	

Анамнестички подаци имају велики значај у постављању дијагнозе срчане инсуфицијенције. Овај синдром се ретко среће код болесника који немају факторе ризика за њено настајање, а знатно је чешћа код особа који имају податке о ранијем срчаном обољењу [6,7,21].

Утврђивање узрока срчане инсуфицијенције, као и идентификација преципитирајућих фактора и придружених обољења веома су значајни јер ови фактори одређују клиничку слику и ток болести. Процена симптома и знакова болести је посебно важна у праћењу одговора на терапију.

Тежина симптома не мора да корелише са смањењем функције ЛК, па болесници са благим симптомима могу имати висок ризик од погоршања болести, хоспитализације и смртог исхода [9–11]. Симптоми могу бити варијабилни тако да се стање болесника са благим симптомима може погоршати ако се појави аритмија, док се симптоми код болесника са плућним едемом могу брзо побољшати после примене диуретика. Погоршање симптома повећава ризик хоспитализације и смртог исхода и захтева брзу примену терапије.

2.8.2. Опште дијагностичке методе

Постоји сагласност да опште дијагностичке методе за постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције имају ниво доказа Ц.

Дијагностичке методе које се препоручују код сумње на срчану инсуфицијенцију

Препорука	Класа препорука	Ниво доказа
Ехокардиограм, да би се утврдио степен оштећења срчане структуре и функције, одредила ЕФЛК и њена дијастолна функција	I	Ц
Дванаестоканални ЕКГ, да би се утврдили срчани ритам и фреквенција, морфологија QRS комплекса и његово трајање, као и друге промене	I	Ц
Биохемијске анализе крви (одређивање вредности натријума, калијума, калцијума, урее, креатинина као и процена гломеруларне филтрације, трансaminaза, билирубина, феритина/ТИБЦ) и хормони штитне жлезде	I	Ц
Крвна слика	I	Ц
Натриуретски пептиди (БНП, НТ-про БНП или МР про АНП)	IIa	Ц
Телерадиографија срца и плућа	IIa	Ц

Дијагностичке методе које се додатно раде код сумње на срчану инсуфицијенцију

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
Магнетна резонанца срца (степен структурног и функционалног оштећења срца), одређивање ЕФЛК и дијастолне функције ЛК, утврђивање стања миокарда (где ехокардиограм није поуздан)	I	Ц
Коронарографија (исхемично обољење срца, процена за реваскуларизацију)	I	Ц
Перфузиона скинтиграфија миокарда и тестови исхемије (ехокардиографска, МР, СПЕКТ или ПЕТ) (исхемично обољење срца, процена за реваскуларизацију)	IIa	Ц
Катетеризација левог и десног срца (кандидати за механичку потпору ЛК и трансплантацију срца)	I	Ц
Тест физичким оптерећењем (исхемично обољење срца)	IIa	Ц

Легенда:*Код болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом треба одредити и вредности тропонина и Д димера, а може бити индикована и катетеризација десног срца

2.8.3. Дијагностичке методе које се препоручују код сумње на срчану инсуфицијенцију

Ехокардиограм пружа поуздане податке о величини срчаних шупљина, систолној и дијастолној функцији комора, дебљини зидова и стању валвула [19,22-23]. Ове информације су неопходне за одлуку о најбољем лечењу. ЕКГ даје јасан увид у срчани ритам и фреквенцију, поремећаје спровођења, хипертрофију зидова леве коморе и стање миокарда. Нормалан ЕКГ искључује постојање систолне срчане инсуфицијенције, тако да је вероватноћа да болесник са нормалним ЕКГ-ом и акутном диспнејом има срчану инсуфицијенцију мања од 2% [24,25]. Код болесника са хроничним симптомима и нормалним ЕКГ-ом ова вероватноћа је нешто већа и износи 10–14% (**Табела 5**). Биохемијске и хематолошке анализе су корисне да би се искључила анемија као преципитирајући фактор срчане инсуфицијенције и безбедности примене АЦЕИ/АРБ (бубрежна функција, калијемија).

2.8.4. Натриуретски пептиди

У постављању дијагнозе срчане инсуфицијенције одређивање концентрације натриуретских пептида има велики значај јер су симптоми болести неспецифични а ехокардиограм може бити недоступан [19,22]. Ниво натриуретских пептида расте са старењем, може бити снижен код гојазних [18], а нормалне вредности код нелечених болесника искључују постојање значајног срчаног обољења [26–28]. Код болесника са новонасталом или погоршањем срчане инсуфицијенције, гранична вредност НТ про БНП је 300 пг/мл, а за БНП 100 пг/мл, док је код хроничног облика срчане инсуфицијенције, гранична вредност за НТ-про БНП је 125 пг/мл, а за БНП 35 пг/мл. У другој групи болесника сензитивност и специфичност наведених тестова је мања [29–33].

2.8.5. Телерадиографија срца и плућа

Ова метода има ограничену вредност у постављању дијагнозе срчане инсуфицијенције, посебно код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ЕФЛК. Значајна је у диференцијалној дијагнози болести плућа и може да укаже на постојање плућне конгестије и едема плућа.

2.8.6. Рутинске лабораторијске анализе

Одређивање хормона штитасте жлезде може да укаже на њено обољење, што је значајан преципитирајући фактор за погоршање срчане инсуфицијенције. Повишена гликемија може указати на новооткривени дијабетес, а повишене вредности трансаминаза могу бити последица конгестије

јетре, што је значајно уколико се примењује варфарином и амиодарон. Лабораторијске анализе су важне и ради процене ефикасности лечења, посебно диуретика (електролити) и АЦЕИ/АРБ (калијум).

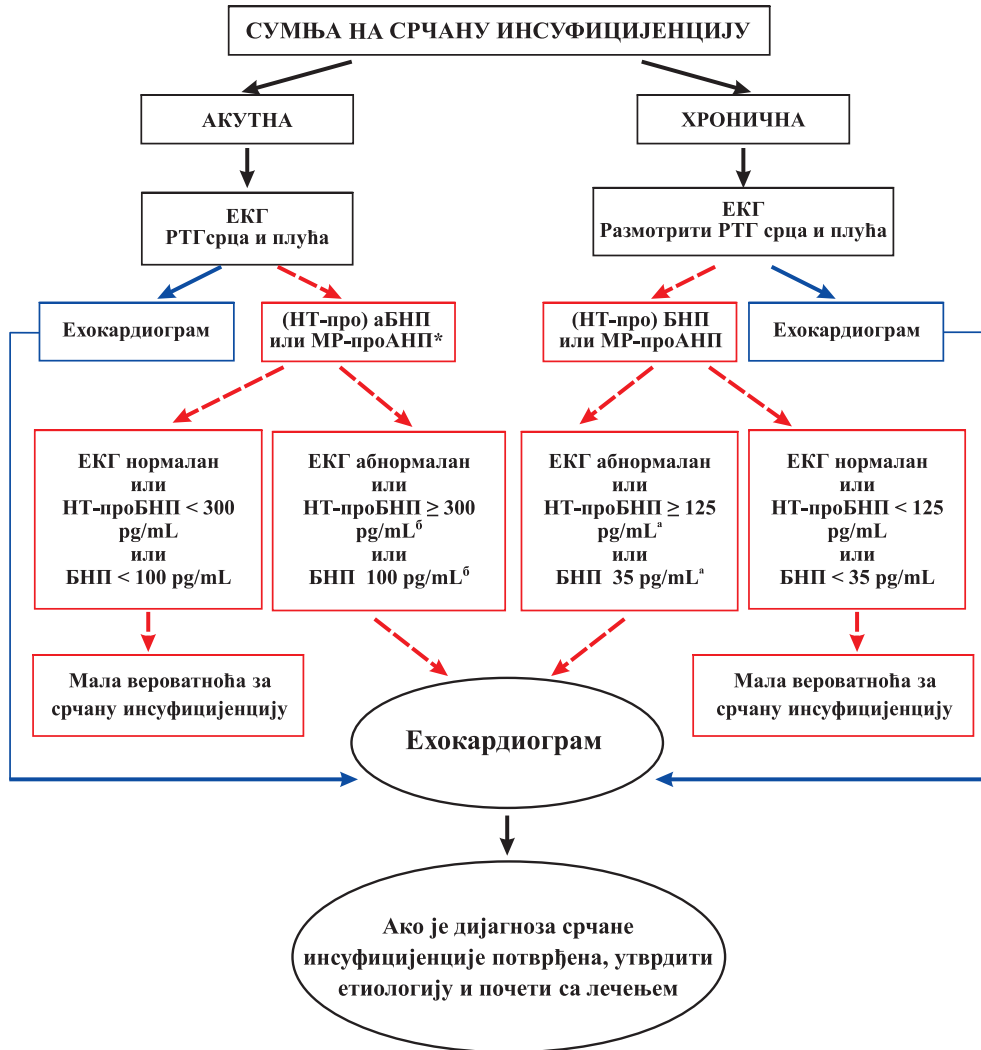
2.8.7. Алгоритам за постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције

Алгоритам за постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције/дисфункције ЛК приказан је на **Слици 1**. Код хемодинамски нестабилних болесника (укључујући и кардиогени шок), као и код оних са нагло насталим симптомима, неопходан је ехокардиографски преглед. Ако се код ових болесника одређују натриуретски пептиди, као граничне треба користити више вредности. Код болесника код којих се симптоми развијају постепено препоручује се снимање ЕКГ-а и одређивање натриуретских пептида (као граничне треба користити ниже вредности), да би се поставила индикација за ехокардиографски преглед [23,24]. Ако постоји податак о постојању ранијег срчаног обољења, треба одмах урадити ехокардиограм.

Табела 5. Најчешће абнормалности у ЕКГ-у у срчаној инсуфицијенцији

Абнормалност	Узрок	Даљи клинички поступак
Синусна тахикардија	Декомпеновани, анемија, повишена температура, хипертиреоза	Утврђивање преципитирајућег узрока, лабораторијске анализе
Синусна брадикардија	Бета-блокада, дигоксин, ивабрадин антиаритмици, хипотиреоза, <i>sick sinus</i> синдром	Процена терапије, лабораторијске анализе
Атријална тахикардија/флатер/фибрилација	Хипертиреоза, инфекције, обољења митралног залиска, декомпеновани, ИМ	Успорити провођење преко АВ чвора, антикоагулантна терапија, конверзија лековима, електроконверзија, катетер аблација
Вентрикуларне аритмије	Исхемија, ИМ, кардиомиопатије, миокардитис, хипокалиемија, хипомагнезимија интоксикација дигиталисом	Лабораторијске анализе, тестови физичким напором, тестови перфузије/вијабилности, коронарографија, електрофизиолошка испитивања, ИКД
Исхемија/ИМ	Исхемично обољење срца	Ехокардиографија, тропонин, тестови физичким напором, тестови перфузије/вијабилности, коронарографија, реваскуларизација
Патолошки Q зупци	ИМ, хипертрофична кардиомиопатија блок леве гране, пре-екситација	Ехокардиографија, тестови физичким напором, тестови перфузије/вијабилности, коронарографија
Хипертрофија ЛК	Хипертензија, обољења аортног залиска, хипертрофична кардиомиопатија	Ехокардиографија/МР
АВ+ блок	ИМ, токсичност лекова, миокардитис, саркоидоза, генетске кардиомиопатије (ламинопатија, дезминопатија), лајмска болест	Процена терапије, за системске болести породична анамнеза/генетско тестирање, могућ пејсмејкер или ИКД
Ниска волтажа	Гојазност, емфизем плућа, перикардни излив, амилоидоза	Ехокардиографија/МР, РТГ грудног коша
Трајања QRS комплекса >120 мс или ЛБББ морфологија	Електрична и механичка дисинхронија	Ехокардиографија ЦРТ-П, ЦРТ-Д

Слика 1. Алгоритам за постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције



Легенда: * У акутној фази може да се користи МР-проАНП (граничне вредности 120 пмол/Л); ^а Граничне вредности за натриуретске пептиде су одабране да би се смањио број лажно позитивних резултата; ^б Други разлози повећаних вредности натриуретских пептида у акутној фази су акутни коронарни синдром, атриалне или вентрикуларне аритмије, плућна емболија и ХОБП са повећаним притисцима у десном срцу, бубрежна инсуфицијенција и сепса, старост (> 75 година), хипертрофија леве коморе; ^в Лечење може да смањи концентрацију натриуретских пептида и њихова концентрација не мора да буде знатно повећана код срчане инсуфицијенције са очуваном ЕФЛК.

3. Значај неинвазивних и инвазивних метода у постављању дијагнозе срчане инсуфицијенције

Постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције захтева примену неинвазивних и инвазивних метода, како кардиолошких тако и некардиолошких. Ехокардиографија је, због своје поузданости, доступности, сигурности и цене најпоузданија и најчешће примењивана [34–37]. Сложени случајеви могу захтевати примену више метода у зависности од поузданости и контраиндикација. Неопходно је да извођење и тумачење резултата ових метода врше компетентни и искусни стручњаци [38].

Табела 6. Различите дијагностичке технике у срчаној инсуфицијенцији

	ЕХО	МР	КАТ	СПЕКТ	МДЦТ	ПЕТ
Морфологија/функција						
ЛК: ЕДВ ++	+++	++	++	++	-	
ЕСВ ++	+++	++	++	+	-	
ЕФ	++	+++	++	++	+	-
Маса	++	+++	+	+	++	-
ДК:ЕДВ ++	+++	++	-	++	-	
ЕСВ ++	+++	++	-	+	-	
ЕФ	++	+++	++	-	+	-
Маса	++	+++	-	-	++	-
ЛК дијастолна дисфункција	++	+	+++	+	-	-
Асинхронија	++ (*)	+	+	+	-	-
Етиологија						
Коронарна болест:						
Исхемија	++ (*) ^{а,б}	+++ (*)	+++ (*) ^б	++ (*)	-	++
Хибернација	++ ¹	+++	-	++ (*)	-	++ (*)
Ожиљак	++ ¹	+++ (*)	-	++ (*)	-	++ (*)
Коронарна анатомија	-	-	+++	-	+++ (*)	-
Валвуларна: стеноза	+++ (*)	+	+++	-	++ ^и	-
регургитација	+++	++	+	-	-	-
Миокардитис	+	+++	+++ ^д	-	-	+
Хипертрофична КМП	+++	++	++	++		
Дилатациона КМП	+++	++	++			
Инфламаторна	+	+++	+++ ^д	-	-	-
Аритмогена КМП ДК	++	+++	+++ ^д	-	+	-
Рестриктивна КМП						
Перикардитис	++ ^е	++ ^ф	++ ^е	-	++ ^г	-
Некласификоване КМП						
Такотсубо	+	++	+++	-	-	-

Легенда: + показује дијагностичку вредност у односу на специфичност и сензитивност теста, потребну технологију и потенцијалне споредне ефекте. Уколико се могу урадити два теста, препоручује се онај са већим бројем плусева; * означава доказ базиран на мултицентричним студијама (са ЕМЕА и/или ФДА мониторингом); ^а стрес (добутамин) ехокардиографија; ^б резерва коронарног протока или Doppler мерење резерве протока; ^и уз мерења аортног анулуса за имплантацију ТАВИ; ^д ендомиокардна биопсија; ^е хемодинамска евалуација (констрикција); ^ф описује активност болести (и одговор на лечење) на основу МР; ^г калцификације

Табела 7. Предности и мане различитих дијагностичких техника у срчаној инсуфицијенцији

	ЕХО	МР	КАТ	СПЕКТ	МДЦТ	ПЕТ
Предности	Широко доступан Лако преносив Нема зрачења Релативно ниска цена	Добар квалитет слике ^х Нема зрачења	Пристапачан	Пристапачан	Пристапачан	Добар квалитет слике ^и
Мане	Потребан ехо прозор Ограничена примена код аритмија	Мање пристапачан Контраиндикације ^к Функционална анализа	Зрачење Инвазивност	Зрачење Ограничена примена код аритмија	Зрачење Квалитет слике	Зрачење Мање пристапачан

Легенда: ^х добар квалитет независно од телесне грађе болесника; ^и добра корекција атенуације; ^к страна метална тела на специфичним местима (око) и уређаји

3.1. Ехокардиографија

Ехокардиографија пружа поуздане информације о морфологији миокарда (волумени, геометрија и маса), перикарда, залистака и аорте, као и функцији срца (глобална и регионална контрактилност десне и ЛК, дијастолна функција ЛК, функција срчаних залистака). Данас се у клиници примењују различите ехокардиографске технике: дводимензионална и тродимензионална ехокардиографија, пулсни и континуирани Doppler, колор и ткивни Doppler.

3.1.1. Постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције са смањеном ЕФЛК

Најчешћи и најпоузданији ехокардиографски метод за израчунавање ЕФЛК је апикални двоосовински “метод диска” (“*biplane*”, модификовано Симпсоново правило). Овај метод се може применити када постоји јасно ограничена и видљива ендокардијална граница ЛК, док се код болесника са слабом (<80%) видљивошћу ендокардијалне границе ЛК препоручује коришћење контрастног ехокардиографског средства. Мању клиничку вредност имају методе по *Teicholz*-у и *Quinones*-у, као и метода фракционалног миокардног скраћења (“*fractional shortening*”). Од значаја може бити и тродимензионална техника одређивања волумена ЛК, као и одређивање зидног индекса покретљивости ЛК (“*motion score index*”). Други корисни параметри контрактилности ЛК су: ануларни покрети митралне валвуле током систоле (*mitral annular plane systolic excursion* – MAPSE); систолне ткивне брзине (*systolic tissue Doppler velocities*) и одређивања ткивних деформација (*strain i strain rate*). Технике деформације су много сензитивније у одређивању мањих поремећеја систолне функције у односу на конвенционално одређену ЕФЛК, али имају знатне недостатке у стандардизацији и репродукцибилности. Вредност ЕФЛК увек треба тумачити у свеобухватном клиничком контексту [34–37].

3.1.2. Постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције са очуваном ЕФЛК

Дијагноза срчане инсуфицијенције са очуваном ЕФЛК најпоузданије се поставља Doppler ехокардиографским прегледом. Параметри дијастолне функције ЛК зависе од низа физиолошких варијанти као што су године живота, пол, телесна тежина и срчана фреквенца. Ова дијагноза се може ехокардиографски потврдити мерењем неколико параметара дводимензионалног и Doppler ехокардиограма. Утврђивање структуралних (хипертрофија ЛК и дилатација леве преткоморе) и функционалних абнормалности је неопходно да би се са сигурношћу поставила ехокардиографска дијагноза дијастолне дисфункције [39,40].

Консензус документ Европског удружења за срчану инсуфицијенцију и ехокардиографију наводи да је најпоузданији параметар за постављене дијагнозе дијастолне дисфункције леве коморе однос E/E' , где је E рана брзина протока кроз митралну валвулу, а E' рана брзина дијастолног скраћења. Ова дијагноза је потврђена када је однос E/E' већи од 15, док је она мало вероватна ако је тај однос мањи од 8. Када је однос E/E' између 8 и 15, дијагноза дијастолне дисфункције је суспектна, али су за њену дефинитивну потврду потребна остала ехокардиографска мерења. Она подразумевају мерење индекса волумена леве преткоморе и када је он већи од 40 мл/м² – то говори у прилог постојању дијастолне дисфункције. Дијагноза дијастолне дисфункције леве коморе се са сигурношћу може искључити ако је овај индекс мањи од 29 мл/м². За потврду дијагнозе дијастолне дисфункције од значаја су такође индекс масе зида леве коморе, који, уколико је већи од 122 г/м² код мушкараца и 149 г/м² код жена, може потврдити ову дијагнозу. Као помоћни критеријум може се користити однос између ране и касне брзине протока кроз митрални залистак (E/A), који када је већи од 0,5 потврђује дијагнозу [41].

3.2 Трансезофагеална ехокардиографија

Када ехокардиографски преглед не пружа поуздане податке (гојазни, болесници са опструктивном болешћу плућа, болесници на вештачкој вентилацији), може се применити ТЕЕ. Ова метода се најчешће користи код болесника са срчаном инсуфицијенцијом која је удружена са валвуларним и урођеним срчаним манама и код оних са сумњом на ендокардитис и тромбозу леве преткоморе (атријална фибрилација).

3.3. Стрес-ехокардиографски тест

Стрес-ехокардиографија, физичким оптерећењем или применом лекова, има велику сензитивност у утврђивању исхемичног обољења срца и вијабилног миокарда. Може се применити и у процени тежине аортне стенозе код болесника са ниском ЕФЛК. Скромну клиничку вредност има одређивање дијастолне функције ЛК у току физичког оптерећења, чија је сензитивност већа него процена ове функције у мировању [39,42].

3.4. Магнетна резонанца срца

МР омогућава прецизно приказивање структуре и функције срца. Она је „златни стандард“ у одређивању масе миокарда, волумена и регионалног контрактилитета зидова ЛК. Значајна је код болесника код којих је ехокардиографија, из техничких разлога, непоуздана (лош ехокардиографски прозор) и код оних са инфламаторним и инфилтративним болестима срца. Примењује се такође и код болесника са болестима перикарда, туморима срца, кардиомиопатијама и код комплексних конгениталних срчаних мана (**Табела 6**). Ова техника је скупа, често није доступна и не може се применити код болесника са металним имплантатима и уграђеним апаратима. МР је контраиндикувана код болесника са клаустрофобијом, срчаним аритмијама и сниженом гломеруларном филтрацијом ($\text{ГФР} < 30 \text{ мл/мин/м}^2$) [43–46].

3.5. Сингл фотон емисиона компјутеризована томографија, радионуклидна вентрикулографија, позитрон емисиона томографија и компјутеризована томографија срца

СПЕКТ је поуздана техника за процену исхемије и вијабилности миокарда код болесника са исхемијском болешћу срца. ПЕТ сама, или у комбинацији са другим техникама може се користити за испитивање коронарног протока и вијабилности миокарда и сматра се „златним стандардом“ у испитивању вијабилности миокарда. Недостаци ове методе су висока цена прегледа, мали број ПЕТ уређаја и циклотрона и значајно зрачење болесника. ЦТ пружа неинвазивну информацију о стенозама на коронарним артеријама, али није сасвим поуздана и повезана је са зрачењем болесника [47].

3.6. Селективна коронарографија

Ова метода је неопходна код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и ангинозним тегобама, код оних који су преживели срчани застој, као и код оних који су кандидати за реваскуларизацију миокарда. Код ових болесника је неопходно претходно доказивање постојања вијабилног миокарда, чија би се функција реваскуларизацијом поправила. У току селективне коронарографије, уколико за то постоји индикација, могуће је урадити процену протока кроз коронарну артерију (ФФР) која даје податке о функционалном значају коронарне стенозе. Селективна коронарографија је индикувана код болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом (акутни плућни едем и кардиогени шок) и акутним коронарним синдромом, као и код оних са валвуларним манама код којих се планира кардиохируршка интервенција, да би се искључиле лезије на коронарним артеријама [48].

4. Додатне дијагностичке методе

4.1. Тест оптерећења

Тест оптерећења омогућава процену толеранције напора и функционалне резерве за физичко оптерећење, као и разјашњење узрока тегоба као што су отежано дисање и умор. [49]. Најчешће се употребљавају шестоминутни тест ходања, тест оптерећења физичким напором на ерго-бициклу и покретној траци. Анализа размене гасова помаже у диференцијалној дијагнози између срчане слабости и плућних болести и неопходна је у диференцијалној дијагнози. Одређивање максималне потрошње кисеоника је од користи и за процену кандидата за трансплантацију срца. Нормална толеранција напора код болесника који не добијају лекове искључује дијагнозу срчане инсуфицијенције, мада није утврђена корелација између параметара толеранције напора и хемодинамских показатеља у миру, укључујући и ЕФЛК [50].

4.2. Амбулаторни електрокардиографски холтер мониторинг

Амбулаторно електрокардиографско праћење (у току 24 или 48 часова) је значајно у процени болесника са аритмијама или брадикардијама (палпитације или синкопе), као и у праћењу коморске фреквенције код болесника са атријалном фибрилацијом. Ова метода је веома корисна за идентификовање типа, учесталости и трајање преткоморских и коморских аритмија, епизода неме исхемије, али и поремећаја спровођења које могу узроковати или погоршати срчану инсуфицијенцију. Амбулаторно електрокардиографско праћење помаже у бољој титрацији доза ББ и у доношењу одлуке о додатном увођењу дигиталиса или ивабрадина у терапију [1].

4.3. Генетско тестирање

Све је већи значај генетског скрининга и генетских саветовалишта у срчаној инсуфицијенцији, посебно у примарним кардиомиопатијама [51]. Генетско тестирање се препоручује болесницима са дилатативном кардиомиопатијом и АВ блоком или породичном анамнезом изненадне смрти, код којих може бити индикована рана профилактиска имплантација кардиовертер дефибрилатора. У овој групи се понекад може утврдити постојање мутације одговорне за кардиомиопатију са лошом прогнозом (мутације гена за ламин А/Ц).

4.4. Катетеризација срца и ендомиокардна биопсија

Катетеризација срца и ендомиокардна биопсија индиковани су код сумње на инфламаторно обољење миокарда и инфилтративне болести срчаног мишића, али и у диференцијалној дијагнози рестриктивне кардиомиопатије и констриктивног перикардитиса, уколико претходно неинвазивно испитивање није било довољно за постављање дијагнозе (Табела 6) [52].

5. Прогноза срчане инсуфицијенције

Велики број параметара има прогностички значај у срчаној инсуфицијенцији (Табела 8). Неки од њих се лако одређују и широко су доступни (старост, етиологија, NYHA класа, ЕФЛК, постојање коморбитета и концентрације натриуретских пептида у плазми) [53–59]. Ови параметри се мењају током времена, што утиче на прогнозу и има клинички значај код болесника индикованих за интервентне или хируршке процедуре и трансплантацију срца. Прогнозу болести треба да зна не само болесник, већ и њихова породица и особе које се брину о њиховој нези.

6. Медикаментозно лечење болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ејекционом фракцијом леве коморе

6.1. Циљеви лечења срчане инсуфицијенције

Лечење болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (систолна срчана инсуфицијенција) има за циљ смањење симптома и знакова болести, смањење броја хоспитализација и смањење морталитета [60]. Утврђена је значајна корелација између смањења броја хоспитализација и смањења морталитета и реверзије ремоделовања леве коморе и смањења концентрације натриуретских пептида [61,62]. Поред наведеног, побољшање квалитета живота и повећање функционалног капацитета представљају значајан ефекат савремене терапије [63].

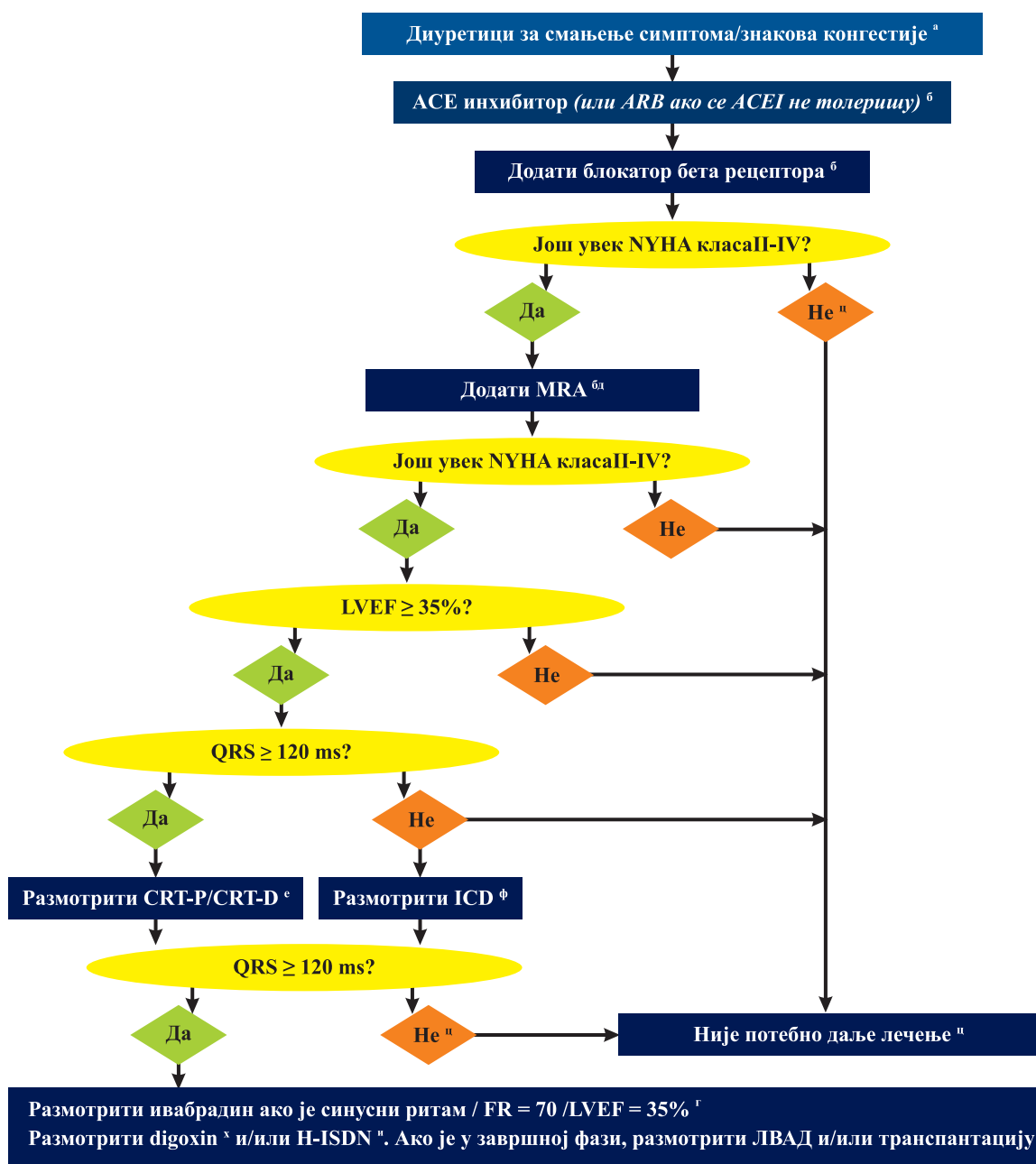
На **Слици 2** приказан је алгоритам лечења болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК. Примена неурохуморалних антагониста АЦЕИ, АРБ, ББ и МРА индикувана је код свих болесника са систолном срчаном инсуфицијенцијом. Ови лекови се често комбинују са диуретицима, који смањују симптоме и знаке конгестије.

Табела 8. Прогностички маркери у срчаној инсуфицијенцији

Демографски подаци, историја и физички преглед Старост, пол, етничка припадност, NYHA класа, индекс телесне масе. Знаци застоја, повећан југуларни венски притисак, трећи срчани тон, низак систолни крвни притисак, тахикардија. Дијабетес мелитус, бубрежна дисфункција, депресија. Исхемијска етиологија срчане инсуфицијенције, ранији ИМ.
Рутински лабораторијски тестови Натријум у серуму, ензими јетре, билирубин, креатинин/клиренс креатинина/еГФР, уреа, албумини, мокраћна киселина, хемоглобин, тропонин И/Т, однос албумина и креатинина у урину.
Неурохормони, цитокини и други биохуморални фактори^а Активност ренина у плазми, ангиотензин II, алдостерон, катехоламини, ендотелин-1, адренотумескулин, вазопресин/ко-пептин, цитокини, сСТ-2, галектин-3, маркери колагена
Електрокардиографске промене Ширина QRS комплекса, хипертрофија ЛК, атријална фибрилација, комплексне коморске аритмије, варијабилност срчане фреквенције
Ехокардиографски/РТГ/МР параметри Унутрашње димензије ЛК и фракционо скраћење, кардиоторакални индекс, регионални индекс покретљивости зида ЛК (променљив ^б), ЕФЛК, рестриктивно пуњење, дисфункција десне коморе (променљив ^б), знаци инфламације или депоновања гвожђа на МР, амилоидоза (кинетики на МР), верификација исхемије, вијабилности и аритмогеног супстрата
Тестови оптерећења/хемодинамски параметри VO ₂ VE/ВЦО ₂ , предвиђени/достигнути максимум (нормално > 20 мл/кг/мин ^в), 6-минутни тест ходања (нормално > 600 м ^в), срчани индекс (нормално > 2,5 л/мин/м ²), енд-диастолни притисак у левој комори/плућни капиларни притисак (нормал < 12 мм Hg)

Легенда: ^аРазличити пептиди, укључујући Ц-терминални, Н-терминални и средњерегионални су прогностички предиктори; ^бЗбог различите методологије, референтне вредности не могу бити дате; ^вФункционални капацитет варира у складу са претходном утренираношћу, старошћу и полом; вредности су дате као смернице за старије (> 65 година)

Слика 2. Алгоритам за лечење болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (NYHA класа II-IV)



Легенда: ^aДиуретици се користе за смањење конгестије, али не смањују рехоспитализацију и/или морталитет; ^bЛечити дозама на основу препорука или које се максимално толеришу; ^{b1}Асимптоматски болесници са ЕФЛК $\leq 35\%$ и претходним ИМ треба размотрити ИКД; ^cАко се МРА не толеришу, додати АРБ уз АЦЕИ; ^eУ зависности од NYHA класе, QRS, ЕФЛК и типа блока; ^фНе код NYHA класе IV; ^fИ код оних који не могу да узимају ББ; ^gДигоксин може да се користи и раније у контроли фреквенције код болесника са АФ – обично са ББ; ^hКомбинација хидралазин и изосорбид динитрат се користи и раније код болесника који не толеришу АЦЕИ и АРБ

6.2. Лечење срчане инсуфицијенције са смањеном ЕФЛК

Опште је прихваћено да комбинација АЦЕИ, ББ и диуретика има најбољи клинички ефекат и треба је применити што је могуће пре након постављања дијагнозе. АЦЕИ имају умерен утицај на ремоделовање ЛК, док ББ доводе до значајног побољшања ЕФЛК. ББ имају и антиисхемијски ефекат и ефикаснији су у смањењу ризика од напрасне срчане смрти и смањењу укупног морталитета.

Лекови индиковани код свих болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (NYHA II-IV)

Препорука	Класа препорука	Ниво доказа
АЦЕИ се препоручују уз ББ, за све болеснике са ЕФЛК $\leq 40\%$ у циљу смањења броја хоспитализација и морталитета	I	A
ББ се препоручују уз АЦЕИ (или АРБ ако се АЦЕИ не подносе), код свих болесника са ЕФЛК $\leq 40\%$ у циљу смањења броја хоспитализација и морталитета	I	A
МРА се препоручују код презистентних симптома (NYHA класа II-IV) и ЕФЛК $\leq 35\%$, упркос лечењу АЦЕИ (или АРБ ако се АЦЕИ не толеришу) и ББ у циљу смањења броја хоспитализација и морталитета	I	A

6.2.1. Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима

Две контролисане студије CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) [64] и SOLVD-treatment (*Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment*) [65] су укључиле око 2.800 болесника са умереном до тешком симптоматском срчаном инсуфицијенцијом, на терапији диуретиком и дигоксином, док је само око 10% болесника било на терапији ББ. Лечење са АЦЕИ је смањило морталитет (смањење релативног ризика 27% у CONSENSUS и 16% у SOLVD-treatment студији). У студији SOLVD-treatment примена ових лекова је смањила РР за хоспитализацију за 26%. Смањење морталитета код болесника са благом до умереном срчаном инсуфицијенцијом (SOLVD-treatment) износило је 4,5%, док је код болесника са тешком срчаном инсуфицијенцијом (CONSENSUS) износило 14,6%.

Студија ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival*) [66], у коју је било укључено 3.164 болесника са умереном до тешком срчаном инсуфицијенцијом, испитивала је ефекат различитих доза лизиноприла. Смањење РР за смртни исход или хоспитализацију било је 15% у групи на високој дози лизиноприла у поређењу са групом на ниској дози.

АЦЕИ су имали повољан клинички ефекат код болесника са асимптоматском срчаном инсуфицијенцијом и/или систолном дисфункцијом ЛК након акутног ИМ [67]. У студији SOLVD-prevention на 4.228 болесника са асимптоматском систолном дисфункцијом ЛК, смањење РР од смртог исхода или ризика од хоспитализације износило је 20%. У студијама које су обухватиле болеснике са ИМ, а у којима је коришћен каптоприл - SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*), рамиприл – АИРЕ (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) и трандолаприл – TRACE (*TRAndolapril Cardiac Evaluation*) смањење РР од смртог исхода износило је 26%, а смањење РР од смртог исхода или хоспитализације било је 27% [68].

АЦЕИ могу да узрокују погоршање бубрежне функције, хиперкалијемију, симптоматску хипотензију, кашаљ и ретко ангиоедем. АЦЕИ треба користити код болесника са очуваном бубрежном функцијом (≤ 221 $\mu\text{mol/l}$ или $\leq 2,5$ mg/dL или $\text{eGFR} \geq 30$ ml/min/1,73m^2) и нормалним нивоом калијума.

6.2.2. Блокатори бета рецептора

Са ББ је код болесника са срчаном инсуфицијенцијом урађено више рандомизованих клиничких студија него са АЦЕИ. Три највеће клиничке студије су биле: CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*), и MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*). Оне су укључиле скоро 9.000 болесника са умереном до тешком формом срчане инсуфицијенције од којих је више од 90% добијало и АЦЕИ или АРБ [69-73].

Примена ББ у овим студијама довела је до смањења морталитета (смањење РР 34% у свакој студији) и хоспитализације због срчане инсуфицијенције (смањење РР 28–36%) у току једне године од започињања лечења. Уз то, у студијама COPERNICUS и MERIT-HF забележено је и побољ-

шање симптома код болесника на терапији ББ у односу на оне који су користили само АЦЕИ или АРБ.

Једногодишњи морталитет код болесника са умереним до тешким обликом срчане инсуфицијенције (CIBIS II и MERIT-HF) износио је 4,3%, док је у студији ЦОПЕРНИЦУС (болесници са тешком срчаном инсуфицијенцијом) једногодишњи морталитет био 7,1%.

SENIORS студија (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure*) у коју је било укључено 2.128 болесника преко 70 година старости и са ЕФЛК 35% (36% испитаника) испитивала је ефекте небиволола код ових болесника. Утврђено је смањење РР за смртни исход или хоспитализацију од 14%, без утицаја на морталитет [74]. Ови резултати су били у складу са УС карведилол студијама код болесника са ЕФЛК $\leq 40\%$ након акутног ИМ, где је смањење РР за морталитет у карведилол групи био 23% у току периода од 1,3 године праћења [75].

Лечење ББ треба започети код стабилних болесника, са постепеним повећањем дозе до циљне или до оне која се максимално подноси. Сматра се да је адекватна блокада бета рецептора постигнута уколико је срчана фреквенција 55-60 удара у минути [76].

6.2.3. Антагонисти минералокортикоидних/алдостеронских рецептора

Студија RALES (*The Randomized Aldactone Evaluation Study*) [77] спроведена на 1.663 болесника са ЕФЛК $\leq 35\%$ и NYHA класом III је испитивала ефекат спиронолактона, уз додаток конвенционалној терапији. Њени резултати су показали смањење РР од смртог исхода од 30% и смањење РР за хоспитализацију од 35% у току 2 године од започињања лечења, док је смањење морталитета након 2 године било 11,4%.

Студија EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure*) [78] укључила је 2.737 болесника NYHA класе II и ЕФЛК $\leq 30\%$, на терапији АЦЕИ, АРБ (или оба) уз ББ. Лечење еплереноном је довело до смањења РР од смртог исхода или хоспитализација за 27%. Смањење РР је регистровано и за свеукупан морталитет (24%), кардиоваскуларни морталитет (24%), хоспитализације због било којег узрока (23%), као и хоспитализацију због срчане инсуфицијенције (42%).

Добијени резултати су у складу са студијом EPHEsus (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) која је била спроведена на 6.632 болесника са ЕФЛК $\leq 40\%$ са срчаном инсуфицијенцијом, ИМ и дијабетесом [79]. Лечење еплереноном је смањивало РР од смртог исхода за 15%.

Примена спиронолактона и еплеренона може довести до хиперкалиемије и погоршања бубрежне функције, па их треба користити код болесника са нормалном бубрежном функцијом и нормалним нивоом калијума у крви. Пожељно је праћење електролита и бубрежне функције.

Спиронолактон може да изазове нелагодност или увећање дојки код мушкараца (код 10% у студији RALES – *Randomized Aldactone Evaluation Study*), што се не јавља приликом примене еплеренона.

Табела 9. Дозирање неурохуморалних антагониста на основу рандомизованих студија

Лек	Почетна доза (мг)	Циљна доза (мг)
АЦЕ инхибитор		
Каптоприл ^а	6,25 tid	50-100 bid
Еналаприл	2,5 bid	10-20 bid
Лизиноприл ^б	2,5-5,0 od	20-30 od
Рамиприл	2,5 od	5 bid
Трандолаприл ^а	0,5 od	4 od
Бета блокатор		
Бисопролол	1,25 od	10 od
Карведилол	3,125 bid	25-50 bid
Метопролол сукцинат (ЦР/ХЛ)	15,5/25 od	200 od
Небиволол ^ц	1,25 od	10 od
АРБ		
Кандесартан	4 или 8 od	32 od
Валсартан	40 bid	160 bid
Лосартан ^{б,ц}	50 od	150 od
МРА		
Еплеренон	25 od	50 od
Спиринолактон	25 od	25-50 od

Легенда: ^аДозирање АЦЕИ на основу студија након ИМ; ^бВиша доза смањује морбидитет/морталитет у односу на нижу, али не постоје рандомизоване студије па је оптимална доза несигурна; ^цЛечење не доводи до смањења кардиоваскуларног или укупног морталитета код болесника са срчаном инсуфицијенцијом или након ИМ

6.2.4. Други лекови код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК

За ове лекове не постоји доказ да доводе до смањења морталитета, али већина доводи до смањења симптома и/или хоспитализација због срчане инсуфицијенције, па се у клиничкој пракси сматрају добром алтернативом или додатном терапијом код болесника са срчаном инсуфицијенцијом.

Други лекови код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (НУНА II-IV)

Препорука	Класа препорука	Ниво доказа
АРБ		
Смањење броја хоспитализација и морталитета код болесника са ЕФЛК $\leq 40\%$, који не подносе АЦЕИ (уз ББ и МРА)	I	A
Смањење броја хоспитализација и морталитета код болесника са ЕФЛК $\leq 40\%$ и перзистентним симптомима (НУНА класа II-IV) и поред лечења АЦЕИ и ББ, ако не подносе МРА ^a	I	A
Ивабрадин		
Смањење броја хоспитализација болесника са синусним ритмом, фреквенцијом ≥ 70 /мин и ЕФЛК $\leq 35\%$ и перзистентним симптомима (НУНА класа II-IV) поред лечења адекватним дозама ББ, АЦЕИ (или АРБ) или МРА (или АРБ)	IIa	B
Смањење броја хоспитализација болесника са синусним ритмом, фреквенцијом ≥ 70 /мин и ЕФЛК $\leq 35\%$ који је подносе ББ	IIb	C
Дигиталис		
Смањење броја хоспитализација болесника са синусним ритмом и ЕФЛК $\leq 45\%$ који не подносе ББ (ивабрадин алтернатива ако је фреквенција ≥ 70 /мин), уз АЦЕИ и МРА	IIb	B
Смањење броја хоспитализација болесника са синусним ритмом и ЕФЛК $\leq 45\%$ код болесника са перзистентним симптомима (НУНА класа II-IV) поред адекватног лечења ББ, АЦЕИ (или АРБ) или МРА (или АРБ)	IIb	B
X-ИСДН		
Ако се АЦЕИ или АРБ не подносе у циљу смањења броја хоспитализација и морталитета болесника са ЕФЛК $\leq 45\%$ и дилатираним ЛК (или ЕФЛК $\leq 35\%$) уз ББ и МРА	IIb	B
Смањење броја хоспитализација и морталитета болесника са ЕФЛК $\leq 45\%$ и дилатираним ЛК (или ЕФЛК $\leq 35\%$) и перзистентним симптомима (НУНА класа II-IV) поред адекватног лечења ББ, АЦЕИ (или АРБ) или МРА (или АРБ)	IIb	B
Може се размотрити примена н-3 ПУФА ^b у циљу смањења ризика од смртог исхода и хоспитализација због кардиоваскуларних узрока код болесника лечених са АЦЕИ (или АРБ), ББ и МРА	IIb	B

Легенда: ^aУ CHARM-added студији, кандесартан је довео до смањења кардиоваскуларног морталитета; ^bУ наведним студијама; GISSI-HF није имала лимит за ЕФЛК

6.2.5. Блокатори ангиотензина II

АРБ су алтернатива за болеснике који не подносе АЦЕИ [80]. Они се не препоручују као терапија првог избора код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и ЕФЛК $\leq 40\%$ који остају симптоматични упркос оптималној терапији са АЦЕИ и ББ. Овакав клинички приступ заснован је на резултатима студије EMPHASIS-HF, где је еплеренон довео до већег смањења морбидитета/морталитета у односу на болеснике који су добијали АРБ. Такође у студијама RALES и EMPHASIS-HF, примена МРА је довела до смањења укупног морталитета, које није утврђено код болесника код којих је АРБ примењен заједно са АЦЕИ и ББ.

Две рандомизирани студије – Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) и CHARM-Added су укључиле 7.600 болесника са благом до тешком формом срчане инсуфицијенције, у којима је АРБ (валсартан и кандесартан) био примењиван уз АЦЕИ (код већине болесника) и са ББ (код мањег броја) [81,82]. АРБ је смањивао РР од хоспитализације због срчане инсуфицијенције (смањење РР 24% у Val-HeFT и 17% у CHARM-Added), али не и ризик укупне хоспитализације. РР смртог исхода од кардиоваскуларних узрока у CHARM-Added био је мањи за 16%. Апсолутни ризик за морталитет/морбидитет у CHARM-Added био је 4,4%, а у Val-HeFT 3,3%. У обе студије су побољшани симптоми и квалитет живота болесника.

У CHARM-Alternative студији, у којој је испитиван кандесартан на 2.028 болесника са ЕФЛК $\leq 40\%$, који нису подносили АЦЕИ, терапија овим леком довела је до смањења РР за хоспитализацију од 23% [83].

Студија ELITE II (*Evaluation of Losartan In The Elderly II*) [84] није потврдила предности примене лосартана над каптоприлом. Резултати студије HEAAL (*Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) [85] указали су на предност веће у односу на мању дозу лосартана (150 мг према 50 мг дневно), што је потврђено и у студији ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival*).

У студију VALIANT (*Valsartan In Acute myocardial infarction trial*) [86], ушла су 14.703 болесника са срчаном инсуфицијенцијом после акутног ИМ, који су лечени каптоприлом, валсартаном или комбинацијом ова два лека. Није било разлике у ефикасности валсартана и каптоприла. Сличне резултате је имала и студија OPTIMAAL (*Optimal Therapy in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) [87].

6.2.6. Ивабрадин

Ивабрадин је лек који инхибира I_f канале синусног чвора. Његов главни фармаколошки ефекат је успоравање срчане фреквенције код болесника у синусном ритму.

У студију SHIFT (*The Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*) је ушло 6.588 болесника NYHA класе II–IV, у синусном ритму, са фреквенцијом ≥ 70 /мин, и ЕФЛК $\leq 35\%$ [88]. Болесници су били на терапији диуретицима, дигиталисом, АЦЕИ (79%), АРБ (14%), ББ (90%) и МРА (60%). Резултати су указали на смањење РР за хоспитализацију због срчане инсуфицијенције од 26%, док смањења РР за морталитет није било. Смањење апсолутног ризика за морталитет/морбидитет износило је 4,2%. Ивабрадин је такође довео до поправљања функције ЛВ и квалитета живота. Око 5% болесника на ивабрадину имало је симптоматску брадикардију, у поређењу са 1% у плацебо групи. Сметње са видом (фосфени) забележене су код 3% болесника на ивабрадину и код 1% у плацебо групи.

У студији BEAUTIFUL (*Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction*) на 10.917 болесника са исхемичним обољењем срца и ЕФЛК $< 40\%$, ивабрадин није довео до смањења морталитета, учесталости ИМ или хоспитализација због срчане слабости [89].

6.2.7. Дигиталис

Код болесника са симптоматском срчаном инсуфицијенцијом и атријалном фибрилацијом, дигиталис може да се користи за успоравање брзог ритма комора. Овај лек може се користити и код болесника у синусном ритму са симптоматском срчаном инсуфицијенцијом и ЕФЛК $\leq 40\%$ [113].

Студија DIG (*Digitalis Investigation Group*) је испитивала 6.800 болесника са ЕФЛК $\leq 45\%$ и NYHA класом II–IV на дигоксину, диуретицима и АЦЕИ [90]. Дигоксин није смањивао укупну смртност, али је смањивао РР од хоспитализације због погоршања срчане инсуфицијенције од 28%, са смањењем апсолутног ризика од 7,9%. Ови налази су у складу са метаанализама мањих студија које су показале да дигиталис смањује симптоме и спречава погоршање стања [91].

6.2.8 Комбинација хидралазина и изосорбид динитрата

У V-HeFT-I студији, урађеној на 642 болесника који су добијали празосин или X-ИСДН уз диуретик и дигиталис [92], (нису били на ББ, АЦЕИ и МРА), није доказан повољан ефекат ових лекова на морталитет. Код X-ИСДН групе, примећено је смањење укупног морталитета од 22% (смањење апсолутног ризика 5,3%), боља толеранција физичког капацитета и побољшање ЕФЛК.

A-HeFT студија, на 1.050 болесника црне расе, NYHA класе III–IV који су уз X-ИСДН добијали и додатну терапију (диуретици (90%), дигиталис (60%), АЦЕИ (70%), АРБ (17%), ББ (74%) и

спиронолактон (39%)) [93] доказано је знатно смањење морталитета (смањење РР 43%, смањење апсолутног ризика 4,0%), смањење ризика од хоспитализације од 33% и побољшање квалитета живота.

У В- НеFT II студији, у коју је ушло 804 болесника, NYHA класе II–III, упоређиван је еналаприл и X-ИСДН [94] забележен је тренд повећања укупног морталитета у X-ИСДН групи током периода праћења од 2,5 године (повећање РР 28%).

Најчешћи нежељени ефекти примене X-ИСДН били су главобоља, вртоглавица/хипотензија, мучнина и артралгија.

6.2.9. Омега-3 полинезасићене масне киселине

У студији GISSI-HF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto miocardico-heart failure*) PUFA у којој је испитивано 6.975 болесника, NYHA класе II–IV и ЕФЛК $\leq 40\%$, који су добијали n-3 PUFA уз стандардну терапију [95] забележено је смањење РР за морталитет или хоспитализацију од 8%. Није било повољних ефеката на хоспитализацију. У студији GISSI-Prevenzione [96], у коју је ушло 11.324 болесника после акутног ИМ, забележено је смањење РР за морталитет, ИМ или мождани удар од 10%. У студији ОМЕГА [97] на 3851 болесника, 3–14 дана након ИМ није забележена разлика између плацебо и n-3 PUFA групе.

6.3. Лекови код којих нису доказани корисни ефекти код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (NYHA II-IV)

6.3.1. Статини, инхибитори ренина, орални антикоагулантни лекови

У студији CORONA (*The Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*), на 5.011 болесника NYHA класе II–IV, исхемијске етиологије, ЕФЛК $\leq 40\%$ и старости ≥ 60 , примена росувастина није довела до смањења кардиоваскуларне смртности, ИМ или можданог удара, као ни до смањења укупног морталитета [98].

У студији GISSI-HF, у коју је ушло 4.574 болесника NYHA класе II–IV, ЕФЛК $\leq 40\%$, који су добијали росувастин уз стандардну терапију АЦЕИ/АРБ (94%), ББ (63%) и спиронолактоном (40%), није забележено смањење укупног морталитета и хоспитализација [99].

Директни инхибитор ренина (алискирен) испитује се у две рандомизовне клиничке студије, па се за сада не препоручује као алтернатива АЦЕИ или АРБ [100,101].

Осим код болесника са атријалном фибрилацијом (и у случају срчане инсуфицијенције са очуваном и смањеном ЕФЛК), не постоје докази да примена оралних антикоагулантних лекова смањује морталитет/морбидитет у поређењу са плацебом или аспирином.

6.4. Лекови контраиндиковани код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (NYHA II-IV)

Препорука	Класа препорука	Ниво доказа
Тхиазолидинедиони (глитазони) доводе до погоршања срчане инсуфицијенције и повећавају ризик за хоспитализацију	III	A
Калцијумски антагонисти (осим амлодипина и фелодипина) имају негативан инотропни ефекат и могу да доведу до погоршања срчане инсуфицијенције	III	B
NSAID и COX-2 инхибитори могу довести до задржавања натријума и течности у организму, погоршавају бубрежну функцију и срчану инсуфицијенцију	III	B
Додавање АРБ (или инхибитора ренина) комбинацији АЦЕИ и МРА не препоручује се због ризика од бубрежне дисфункције и хиперкалиемије	III	Ц

6.5. Диуретици

Диуретици изазивају повећано излучивање натријума и воде, смањују волумен циркулирајуће крви и минутни волумен. Болесници могу да науче да прилагођавају дозу диуретика на основу праћења симптома/знакова конгестије и свакодневног мерења телесне тежине.

Утицај диуретика на морталитет и морбидитет у срчаној инсуфицијенцији нису проучавани у клиничким рандомизираним студијама. Они смањују диспнеју и едем, па се препоручују код болесника са знацима и симптомима конгестије, независно од ЕФЛК.

Диуретици Хенлеове петље имају јачи и краћи ефекат на диурезу у односу на тиазидне диуретике, који изазивају блажу и продужену диурезу. Тиазидни диуретици су мање ефикасни код болесника са смањеном функцијом бубрега. Диуретици Хенлеове петље су ефикасни код болесника са срчаном инсуфицијенцијом са смањеном ЕФЛК и могу се комбиновати са тиазидним диуретцима.

Диуретици који штеде калијум од изузетног су клиничког значаја у лечењу болесника са срчаном инсуфицијенцијом. Они се могу комбиновати са тиазидним или диуретцима Хенлеове петље јер делују синергично у хомеостази електролита. Диуретици који доводе до излучивања калијума могу да се користе у комбинацији са АЦЕИ (или АРБ) и МРА, када надокнада калијума није потребна. Озбиљна хиперкалиемија може настати ако се диуретици који штеде калијум или суплементи калијума узимају у комбинацији са АЦЕИ (или АРБ) и МРА. Заједничка примена АЦЕИ, МРА и АРБ се не препоручује.

Дозе најчешће употребљаваних диуретика представљене су у **Табели 10**.

Табела 10. Дозирање диуретика код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном и смањеном ЕФЛК

Диуретик	Почетна доза (мг)		Уобичајена дневна доза (мг)	
Диуретици Хенлеове петље^а				
Фуросемид	20-40		40-240	
Буметанид	0,5-1,0		1-5	
Торасемид	5-10		10-20	
Тиазидни диуретици^б				
Бендрофлуметиазид	2,5		2,5-10	
Хидрохлоротиазид	25		12,5-100	
Метолазон	2,5		2,5-10	
Индапамид ^д	2,5		2,5-5	
Диуретици који штеде калијум^д				
	+АЦЕИ/АРБ	-АЦЕИ/АРБ	+АЦЕИ/АРБ	-АЦЕИ/АРБ
Спиронолактон/еплеренон	12,5-25	50	50	100-200
Амилорид	2,5	5	5-10	10-20
Триамтерен	25	50	100	200

Легенда: ^аОрална или интравенска; прилагодити дозу у складу са волемијом/тежином; претеране дозе могу довести до оштећења бубрега и ототоксичности; ^бНе користити тиазидне диуретике ако је еГФР < 30 мл/мин, осим када се не дају заједно са диуретцима Хенлеове петље; ^дИндапамид је нетиазидни сулфонамид; ^дМРА треба да имају предност у односу на друге диуретике који штеде калијум због њиховог повољног ефекта на морталитет и морбидитет;

6.6. Хигијенско-дијететске мере

Срчана слабост захтева дуготрајно лечење па болесник мора да промени и побољша животне навике. Болесник треба да смањи унос соли, масноћа и алкохола, уз чешће и мање оброке. У срчаној слабости треба редуковати прекомерну тежину. Међутим, ненамеран нагли губитак тежине може значити да тешка срчана слабост изазива губитак мишићне масе или да је доза диуретика превелика. Препоручени унос течности је 1,5-2 л/дан. Ако болесник због срчане слабости добија лекове за измокравање, губи се калијум, па треба додавати препарате калијума или уносити храну богату калијумом. Сваки облик благе физичке активности је користан. Болесник треба да се пре почетка вежбања, уколико повећава интензитет напора или врсту вежби, посаветује са лекаром. Ходање, возња бицикла или пливање су најкорисније активности. Вежбање треба почети полако а затим постепено повећавати интензитет. Уколико се појави недостатак ваздуха, вртоглавица, бол у грудима, мучнина или презнојавање, напор је сувише велики и вежбање треба прекинути. Не треба вежбати после већег obroка нити празног стомака (најбоље 1-2 сата после мањег obroка). Избежавати активности које захтевају да се задржи дах, да се сагне и код којих је потребан изненадан велики напор. Пушење ремети способност крви да преноси кисеоник, утиче на депонување масти у артеријама и развој њиховог сужења, изазива скупљање крвних судова и тако погоршава срчану слабост. Никада није касно да болесник прекине са пушењем. Болесници са срчаном слабошћу могу да путују без ограничења, ако је њихово стање стабилно. Дуготрајно седење у авиону може довести до отицања ногу и грчева, па се препоручује често истезање и кретање у току лета. Препоручују се компресивне чарапе ради спречавања дубоке венске тромбозе. Већина особа са срчаном слабошћу може безбедно да вози ауто. Ако постоји податак о несветицама или губицима свести, потребна је пажљива процена ризика. Професионални возачи морају ићи на редовне провере способности, а у неким случајевима им може бити забрањено да возе. Пејсмејкер није препрека за обнављање возачке дозволе. Процена радне способности зависи од узрока и озбиљности срчане слабости, као и описа радног места. Број радних сати и тежину посла треба прилагодити здравственом стању, а код тежих болесника може да буде потребно превремено пензионисање. Респираторне инфекције (грип или запаљење плућа) погоршавају срчану слабост. Због тога се већини болесника препоручује редовно вакцинисање. Већина стабилних болесника може да има нормалан сексуални живот.

7. Медикаментозно лечење болесника са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ејекционом фракцијом

Нема поузданих клиничких доказа о лечењу које доводи до смањења морбидитета и морталитета код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ЕФЛК, па је због тога медикаментозно лечење ових болесника слично као и код болесника са сниженом ЕФЛК. Лечење коморбидитета који су често удружени са овим обликом срчане инсуфицијенција, као што су артеријска хипертензија, миокардна исхемија, дијабетес мелитус и атријална фибрилација су од највећег клиничког значаја.

Примена диуретика се није показала поуздана код ових болесника. Верапамил је побољшао симптоме код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ЕФЛК [102]. ББ могу бити од користи код ових болесника ако имају атријалну фибрилацију. У студији CHARM-Preserve (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity trial*), која је укључила 3.023 болесника, кандесартан није довео до смањења морталитета или броја хоспитализацију због срчане инсуфицијенције [103]. У PER-CHF студији (*Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure trial*) у коју је ушло 850 болесника са срчаном инсуфицијенцијом, периндоприл није утицао на смањење морталитета или броја хоспитализација због срчане инсуфицијенције [104]. I-Preserve студија (*Irbesartan in heart failure with preserved systolic function trial*),

у којој је било 4.128 болесника и која је испитивала ирбесартан, није доказала смањење стопе морталитета или хоспитализације због срчане слабости, ИМ, нестабилне ангине, аритмије или можданог удара [105].

8. Улога имплантабилних кардиовертер-дефибрилатора и ресинхронизационе терапије у лечењу болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ејекционом фракцијом леве коморе

8.1. Имплантабилни кардиовертер дефибрилатори

Код око 50% болесника са срчаном инсуфицијенцијом узрок морталитета је изненадна смрт, која настаје најчешће због коморских аритмија, а ретко због поремећаја спровођења, као што су брадикардија и асистолија. Због тога је превенција изненадне смрти један од најважнијих циљева у лечењу срчане слабости. Лечење АЦЕИ/АРБ и ББ смањује али не елиминише ризик од изненадне смрти. Лечење појединим групама антиаритмика не само што не смањује, већ може и да повећа овај ризик [106]. Најефикаснија превенција изненадне смрти настале услед коморских аритмија у срчаној инсуфицијенцији постиже се применом ИКД уређаја.

Препоруке за имплантацију ИКД уређаја код болесника са срчаном инсуфицијенцијом

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
Секундарна превенција: Уградња ИКД код болесника са коморском аритмијом која узрокује хемодинамску нестабилност, са очекиваним преживљавањем >1 године, да би се смањио ризик од изненадне смрти	I	A
Примарна превенција: Уградња ИКД код болесника са срчаном инсуфицијенцијом (НУНА II-III), ЕФЛК ≤ 35%, упркос лечењу оптималном медикаментозном терапијом ≥ 3 месеца, код којих је очекивано преживљавање >1 године, да би се смањио ризик од изненадне смрти		
<ul style="list-style-type: none"> • исхемијска етиологија, > 40 дана од акутног ИМ • неисхемијска етиологија 	I I	A B

ИКД смањују смртност код болесника који су преживели срчани застој и код болесника са понављаним симптоматским коморском аритмијама. Њихова употреба се препоручује код ових болесника, независно од степена редукције ЕФЛК, ако су задовољавајућег функционалног капацитета и очекиваног преживљавања дужег од једне године [107].

Студија SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) укључила је 2.521 болесника са дилатативном КМП исхемијског и неисхемијског порекла, ЕФЛК ≤ 35% и НУНА функционалном класом II или III. Ови болесници су били рандомизовани у три групе: плацебо, терапија амиодароном или уградња ИКД, уз стандардну терапију АЦЕИ/АРБ (96%) и ББ (69%), без употребе МРА [108]. Уградња ИКД је смањила РР од смрти за 23%, док употреба амиодарона није смањила смртност. Апсолутно смањење РР од смрти након уградње ИКД је било 6,9%.

Студија MADIT-II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) [109], на болесницима са прележаним ИМ и ЕФЛК <30% (59% са функционалом класом НУНА II или III), примењила је стандардну медикаментозну терапију са уградњом или без уградње ИКД. Уградња дефибрилатора смањила је РР од срчане смрти за 31%, само после 40 дана од ИМ [110-111].

Студија DEFINITE (*Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*), на 458 болесника са срчаном инсуфицијенцијом неискхемијске етиологије није показала смањење морталитета, па је због тога ниво доказа код ових болесника ИБ [112].

Уградњу ИКД треба размотрити најмање после 3 месеца оптималне терапије лекова, уколико се одржава ниска ЕФЛК. Уградња дефибрилатора није индикована код NYHA IV болесника који не реагују на лековитостну терапију, нису кандидати за ресинхронизациону терапију, уградњу уређаја за механичку циркулаторну потпору, нити за трансплантацију срца. После уградње ИКД, потребно је болесника упутити у принцип рада овог уређаја и упозорити на могуће компликације, а пре свега на могуће електрошокове [113]. У случају даљег погоршања срчане инсуфицијенције, ИКД може бити деактивиран на захтев болесника и његове породице.

8.2. Ресинхронизациона терапија

Више рандомизованих студија показало је да ресинхронизациона терапија доприноси побољшању код болесника са умереном (NYHA II класа) [114,115] и израженом срчаном инсуфицијенцијом [116,117]. Уколико је очекивано време преживљавања болесника дуже од године, уколико су у синусном ритму, са продуженим QRS комплексом (≥ 150 мс), блоком леве гране и ниском ејекционом фракцијом (ЕФЛК $<30\%$), независно од тегоба, индиковано је лечење ресинхронизационом терапијом.

Примена ресинхронизационе терапије код болесника са блоком десне гране и атријалном фибрилацијом још увек није у потпуности клинички прихваћена. Исто се односи на болеснике са срчаном инсуфицијенцијом и сниженом ЕФЛК, којима је индикована уградња стандардног пејсмејкера, а нема индикација за ресинхронизациону терапију [1], као и код болесника са QRS комплексом <120 мс [118,119].

Препоруке за примену ресинхронизационе терапије код болесника са синусним ритмом, срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (NYHA класа II и IV) упркос оптималној лековитостној терапији

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
QRS са морфологијом блока леве гране ЦРТ-П/ЦРТ-Д се препоручује код болесника у синусном ритму, дужином QRS-а ≥ 120 мс и морфологијом блока леве гране, ЕФЛК $\leq 35\%$, код којих је очекивано преживљавање >1 године	I	A
QRS без морфологије блока леве гране ЦРТ-П/ЦРТ-Д треба узети у разматрање код болесника у синусном ритму са QRS дужином ≥ 150 мс, независно од његове морфологије, и ЕФЛК $\leq 35\%$, код којих је очекивано преживљавање >1 године	IIa	A

Препоруке за примену ресинхронизационе терапије код болесника са синусним ритмом, срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (NYHA класа II) упркос оптималној лековитости

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
QRS са морфологијом блока леве гране ЦРТ, боље ЦРТ-Д, препоручује се код болесника са синусним ритмом, дужином QRS-а ≥ 130 мс и морфологијом блока леве гране, ЕФЛК $\leq 30\%$, код којих је очекивано преживљавање >1 године	I	A
QRS без морфологије блока леве гране ЦРТ, боље ЦРТ-Д, треба узети у разматрање код болесника у синусном ритму са QRS дужином ≥ 150 мс, независно од његове морфологије, и ЕФЛК $\leq 30\%$, код којих је очекивано преживљавање >1 године	IIa	A

Студије COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*) и CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study*) су рандомизовале 2.333 болесника (NYHA класа III или IV) у групу са оптималном медикаментозном терапијом или у групу ресинхронизациона терапија и оптимална медикаментозна терапија [116,117]. Болесници у студији COMPANION били су у синусном ритму, са ЕФЛК $\leq 35\%$, дужином QRS комплекса од најмање 120 мс и хоспитализацијом због срчане инсуфицијенције у протеклој години. У студији CARE-HF болесници су били у синусном ритму, са ЕФЛК $\leq 35\%$, дужином QRS комплекса ≥ 120 мс (уколико је QRS био 120-149 мс одређивани су ехокардиографски параметри асинхроније) и са измереним енд-дијастолним дијаметром леве коморе од најмање 30 мм. Обе студије су показале да ресинхронизациона терапија смањује PP од смрти било ког узрока и броја хоспитализација због срчане инсуфицијенције (смањење PP од смрти у COMPANION 24% са ЦРТ-пејсмејкером (ЦРТ-П), 36% са ЦРТ-дефибрилатором (ЦРТ-Д), у CARE-HF 36% са ЦРТ-П). У CARE-HF студији смањење PP од понављане хоспитализације због симптома срчане инсуфицијенције било је 52%. Ово указује на додатни позитивни ефекат ЦРТ-а уз оптималну медикаментозну терапију. Апсолутно смањење ризика за кардиоваскуларну смрт или рехоспитализацију износио је за ЦРТ-Д 8,6% у COMPANION студији и 16,6% за ЦРТ-П у CARE-HF студији. Најтежи болесници имају више могућности за функционално побољшање, па они са класом NYHA III или IV имају најширу индикацију за уградњу ресинхронизационог пејсмејкера.

Студије MADIT-ЦРТ и RAFT су укључиле 3.618 болесника (преко 80% NYHA II) и поредиле оптималну медикаментозну терапију са уградњом ИКД и оптималну медикаментозну терапију са уградњом ЦРТ-Д пејсмејкера [114,115]. У MADIT-ЦРТ су ушли болесници у синусном ритму, са ЕФЛК $\leq 30\%$ и дужином QRS комплекса ≥ 130 мс, док је RAFT укључио болеснике са LVEF $\leq 30\%$ и дужином QRS комплекса ≥ 120 мс. Обе студије показале су смањење PP од смрти или рехоспитализације због симптома срчане инсуфицијенције (смањење PP 34% у MADIT-ЦРТ и 25% у RAFT). Смањење укупног морталитета у RAFT студији је износило 25%. Апсолутно смањење ризика за смрт или рехоспитализацију због симптома срчане инсуфицијенције било је 8,1% у MADIT-ЦРТ и 7,1% у RAFT студији. На основу ових резултата може се закључити да ресинхронизација побољшава ЕФЛК, клиничко стање и квалитет живота. MADIT-ЦРТ и RAFT су показали да је успешност ресинхронизационе терапије највећа код болесника са блоком леве гране и дужином QRS комплекса ≥ 150 мс, што је потврђено ехокардиографским анализама [120].

Студија MUSTIC (*Multisite STimulation in Cardiomyopathies*) обухватила је 59 болесника са срчаном инсуфицијенцијом, сниженом ЕФЛК и перзистентном/перманентном атријалном фибрилацијом, спором коморском фреквенцијом, која је захтевала уградњу сталног пејсмејкера и дужину QRS комплекса ≥ 200 мс са пејсингом [121]. Примарни циљ је било поређење стандардног пејсинга и ресинхронизације у односу на шестоминутни тест ходања. Резултати нису показали значајну разлику међу групама. Студија RAFT је обухватила 229 болесника са атријалном фибрилацијом и коморском фреквенцијом ≤ 60 /мин у миру и ≤ 90 /мин за време шестоминутног теста хода. Терапијски ефекат ресинхронизације није био повезан са основним ритмом, али је група болесника са атријалном фибрилацијом била мала. Поред RAFT студије, неколико нерандомизованих, опсервационих студија показало је позитиван ефекат ресинхронизације у атријалној фибрилацији [122].

Већина великих рандомизованих студија није обухватила болеснике са стандардном индикацијом за уградњу пејсмејкера. Једино је RAFT студија укључила 135 болесника са дужином QRS комплекса ≥ 200 мс после уградње стандардног пејсмејкера, али је овај број био недовољан за валидну статистичку анализу [115]. Стандардна електростимулација преко електроде у десној комори доводи до поремећаја у спровођењу које се манифестује као блок леве гране, што може бити узрок поремећаја у функцији леве коморе [123,124]. Због тога је ресинхронизациона терапија алтернативно решење код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и сниженом ЕФЛК, којима је индикована уградња стандардног пејсмејкера или ако је потребна замена батерије или ревизија претходно уграђеног стандардног пејсмејкера.

Препоруке за примену ресинхронизационе терапије код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (NYHA класа II-IV), атријалном фибрилацијом и индикацијом за уградњу стандардног пејсмејкера

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
Болесници са перманентом атријалном фибрилацијом		
ЦРТ-П/ЦРТ-Д би могао да буде од користи код болесника са NYHA класом III и IV, QRS \geq 120 мс, ЕФЛК \leq 35%, код којих је очекивано преживљавање >1 године и ако постоји: <ul style="list-style-type: none"> • потреба за пејсингом због успорене коморске фреквенције • зависност од пејсинга због аблације АВ чвора • коморска фреквенција \leq60/мин у миру и \leq90/мин у напору 	IIb Ia IIb	C B C
Болесници са индикацијом за стандардни пејсинг и без индикације за ресинхронизацију		
Код болесника са очекиваним преживљавањем >1 године: <ul style="list-style-type: none"> • ЦРТ би требало размотрити код болесника са NYHA класом III или IV, ЕФЛК \leq 35%, независно од дужине QRS-а, да би се смањило ризик од погоршања срчане слабости • ЦРТ би требало размотрити код болесника са NYHA класом II, ЕФЛК \leq 35%, независно од дужине QRS-а, да би се смањило ризик од погоршања срчане слабости 	Ia IIb	C C

9. Значај и лечење коморбидитета код болесника са срчаном инсуфицијенцијом са посебним освртом на дијабетес мелитус

Значај коморбидитета у срчаној инсуфицијенцији је велики, јер одређује терапијски приступ и прогнозу ових болесника. Лекови који се користе у терапији коморбидитета могу погоршати срчану инсуфицијенцију (нестероидни антиинфламаторни лекови, неки антагонисти калцијумових канала) или имати нежељене интеракције са лековима за срчану инсуфицијенцију (ББ и агонисти бета-рецептора у терапији хроничне опструктивне болести плућа). Коморбидитети погоршавају клиничку слику болесника и предиктори су лоше прогнозе (дијабетес, анемија) [125].

9.1. Дијабетес мелитус

Поремећај метаболизма гликозе и дијабетес мелитус веома су чести у срчаној инсуфицијенцији па се ова стања сматрају најчешћим коморбидитетима код ових болесника. Основни етиолошки фактори за развој срчане инсуфицијенције у дијабетесу су артеријска хипертензија, исхемијско обољење срца, директан токсични утицај хипергликемије на миокард и активација неурохуморалних механизма. Срчана инсуфицијенција са очуваном ЕФЛК веома често може се утврдити код болесника са дијабетесом. Анализа 987 болесника са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ЕФЛК који су ушли у DIG студију (*Digitalis Investigation Group ancillary study*) [126], показала је да је присуство дијабетеса код ових болесника повећавало морбидитет и mortalitet. Почетна лезија кардиоваскуларног система у дијабетесу представља се као дијабетична кардиомиопатија која се дефинише као смањење контрактилитета ЛК код болесника са дијабетесом у одсуству артеријске хипертензије, коронарне болести или другог срчаног обољења.[15].

У општој популацији око 0,3–0,5% болесника има срчану инсуфицијенцију и дијабетес, док је код болесника са дијабетесом преваленца срчане инсуфицијенције око 12%. [127] У популационим студијама, код болесника са срчаном инсуфицијенцијом утврђено је да преваленција

дијабетеса варира између 12–30%. У Фрамингамској студији [128], РР од развоја срчане инсуфицијенције код болесника са дијабетесом (старих између 45 и 74 године) био је дупло већи за мушкарце и 5 пута већи за жене. Због тога се сматра да је дијабетес главни независни фактор ризика за развој срчане инсуфицијенције.

Срчана инсуфицијенција је један од главних узрока хоспитализације код болесника са дијабетесом, а као најважнији фактори ризика за хоспитализацију били су дијабетес лечен оралним антигликемцима, артеријска хипертензија, микроалбуминурија и протеинурија. Инциденција срчане инсуфицијенције код болесника са дијабетесом била је повезана са значајно већим морталитетом, као што је доказано у DIABHYCAR студији (*type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril*) [129] у којој је забележен дванаест пута већи годишњи морталитет код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и дијабетесом у поређењу са болесницима који нису имали дијабетес.

Велике студије су указале на превентивно деловање АЦЕИ/АРБ у спречавању појаве дијабетеса код болесника са срчаном инсуфицијенцијом [130]. Студија АТЛАС, у којој је испитивано деловање лизиноприла, показала је знатно мањи морталитет код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и дијабетесом у односу на болеснике са нормалном гликорегулацијом (смањење РР од 14% код болесника са дијабетесом у односу на 6 % код болесника који немају дијабетес). ББ нису контраиндикована код болесника са дијабетесом и подједнако су ефикасни у смањењу морталитета као и код болесника без дијабетеса. Кардиоселективни ББ (карведилол, бисопролол) имају повољније клиничке ефекте на миокард и гликорегулацију [131]. У студији SENIORS, утврђено је да је небиволол био мање ефикасан код болесника са дијабетесом и срчаном инсуфицијенцијом (555 болесника) него код болесника који нису имали дијабетес. Тиазолидинедиони (глитазони) узрокују задржавање воде и натријума и повећавају ризик од погоршања срчане инсуфицијенције и хоспитализације, те их треба избегавати [132]. Метформин се не препоручује код болесника са тешком бубрежном инсуфицијенцијом или оштећењем јетре, због ризика од лактичне ацидозе, али се широко (и очигледно безбедно) користи код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и нормалном бубрежном функцијом [133]. Безбедност новијих антидијабетичних лекова у срчаној инсуфицијенцији за сада није позната.

9.2. Хронична опструктивна болест плућа

Хронична опструктивна болест плућа и астма често су повезане са срчаном инсуфицијенцијом и представљају тешкоћу у диференцијалној дијагнози [134]. Обе болести су повезане са малаксалошћу, гушењем, лошим функционалним статусом и неповољном прогнозом. Код ових болесника се често јавља срчана инсуфицијенција са очуваном ЕФЛК. ББ су контраиндиковани код болесника са астмом, а треба их примењивати опрезно код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа. Селективни бета-1 ББ (бисопролол, метопролол сукцинат или небиволол) су поузданији код ових болесника [135]. Уколико се у лечењу ових болесника примене кортикостероиди перорално, може доћи до ретенције натријума и воде и погоршања срчане инсуфицијенције, што се не јавља у току примене инхалационих кортикостероида. Удруженост хроничне опструктивне болести плућа и срчане инсуфицијенције је независан предиктор лошег исхода.

9.3. Артеријска хипертензија

Артеријска хипертензија је најважнији фактор ризика за настајање срчане инсуфицијенције, а благовремена и правилна антихипертензивна терапија смањује учесталост срчане инсуфицијенције. Лечење блокаторима алфа-рецептора повезано је са већом инциденцијом појаве срчане инсуфицијенције [136]. Бензодиазепинске блокаторе калцијумских канала (дилтиазем и верапамил), који имају умерено негативно инотропно деловање, не треба користити у терапији артеријске хипертензије код болесника са срчаном инсуфицијенцијом. Такође не треба користити моксонидин, који је повећао смртност у једној клиничкој студији [137]. Уколико се повишен крвни притисак

не може успешно контролисати применом АЦЕИ/АРБ, ББ, МРА и диуретиком, као поуздана терапија може се применити хидралазин и амлодипин/фелодипин [138]. Код болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом, за снижење повишеног крвног притиска, често се може употребити интравенска инфузија нитрата и/или натријум нитропрусида.

9.4. Инсуфицијенција бубрега

Јачина гломерулске филтрације (ГФР) је смањена код болесника са тешким облицима срчане инсуфицијенције. Бубрежна функција је поуздан независни предиктор прогнозе болесника са срчаном инсуфицијенцијом. АЦЕИ/АРБ, инхибитори ренина и МРА могу довести до смањења ГФР, што не треба да буде разлог обуставе терапије овим лековима. Уколико код болесника који добијају ове лекове дође до брзог и знатног пада ГФР, треба искључити стенозу реналне артерије. Губитак натријума и воде (услед претеране диурезе, повраћања или дијареја) и хипотензија који су чести код болесника са срчаном инсуфицијенцијом могу да изазову реналне дисфункцију. Мање познати узроци дисфункције бубрега су и преоптерећење волуменом, деснострани срчана инсуфицијенција и венска конгестија. У клиничкој пракси, бубрежна дисфункција се такође може јавити и услед бенигне хипертрофије простате и примене нефротоксичних лекова (NSAID, неки антибиотици). Код тежих болесника са веома ниском ГФР, тиазидни диуретици су мање ефикасни, а концентрација лекова који се излучују преко бубрега (дигоксин, инсулин и хепарин ниске молекуларне тежине) може порасти.

9.5. Анемија и дефицит гвожђа

Анемија (хемоглобин <13 г/дЛ код мушкараца и <12 г/дЛ код жена) је честа у срчаној инсуфицијенцији, нарочито код хоспитализованих болесника, жена, старијих и оних са бубрежном инсуфицијенцијом. Корекција недостатка гвожђа (интравенске инјекције гвожђа) је била ефикасна у више клиничких студија код болесника са срчаном инсуфицијенцијом. Значај рекомбинованог еритропоетина у лечењу анемије у срчаној инсуфицијенцији није доказан, и зависи од резултата неколико великих рандомизованих студија [125].

Недостатак гвожђа код болесника са срчаном инсуфицијенцијом може бити узрок анемије и утицати мишићну дисфункцију. У студији на 459 болесника са срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класе II или III, концентрација хемоглобина 9,5–13,5 г/дЛ, недостатак гвожђа), упоређивано је деловање интравенске ферокарбоксималтозе и плацеба [139]. Резултати после 6 месеци показали су субјективно побољшање општег стања и NYHA класе (као и побољшање шестоминутног теста ходом и квалитета живота). Нису познати ефекти лечења недостатка гвожђа код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ЕФЛК.

9.6. Кардијална кахексија

Кахексија је процес свеукупног телесног пропадања и смањења укупне телесне масе (скелетних мишића, масног ткива и костију). Дефинише се као губитак укупне телесне масе од $\geq 6\%$ током 6–12 месеци који је независан од губитка телесне тежине због смањења едема [140]. Јавља се у 10–15 % болесника са тешком срчаном инсуфицијенцијом и удружен је са лошим функционалним статусом, честим хоспитализацијама и смањеним преживљавањем. Њени узроци су смањен апетит, малапсорпција, смањен калоријски и протеински баланс, смањена хормонска активност (хормонска резистенција), проинфламаторна имунолошка активација, неурохормонски поремећаји и смањен анаболички потенцијал. Терапијски приступ овим болесницима подразумева агенсе који подстичу апетит, физичко вежбање и анаболичка средства (инсулин, анаболички стероиди) и примену нутритивних додатака.

9.7. Малигнитети, кардиотоксичност и паранеопластични синдром

Поједини цитостатици могу изазвати (или погоршати) срчану инсуфицијенцију, а најчешће се јавља код употребе антрациклина и трастузумаба. Превенција подразумева претходну процену ЕФЛК код болесника који ће добијати ове лекове. Дексразоксан може пружити извесну кардиопротекцију код болесника који примају антрациклин [141,142]. Ако се у току примене цитостатика појави срчана инсуфицијенција, хемиотерапију треба обуставити и почети лечење срчане инсуфицијенције.

9.8. Депресија

Депресија је честа код болесника са срчаном инсуфицијенцијом, посебно код старих особа и повезана је са тежим клиничким статусом и лошом прогнозом. Депресија доводи до губитка самопоштовања и социјалне изолације. Може се утврдити на рутинском скринингу, када треба започети психосоцијалну интервенцију и фармаколошко лечење. Погодни лекови су селективни инхибитори серотонина, док су трициклични антидепресиви контраиндиковани јер могу изазвати хипотензију, погоршање срчане инсуфицијенције и аритмије [143].

9.9. Еректилна дисфункција

Еректилна дисфункција је честа код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и треба је лечити применом инхибитора фосфодиестеразе В, уколико болесници не узимају нитрате. Инхибитори фосфодиестеразе В су код ових болесника показали клиничку ефикасност и повољне хемодинамске ефекте [144]. Неопходна је опрезност у њиховој примени код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, јер је у неким студијама показано погоршање опструкције излазног тракта ЛК под њиховим деловањем.

9.10. Гихт

Хиперурикемија и гихт су чести у срчаној инсуфицијенцији и могу бити узроковани или погоршани терапијом диуретика. Хиперурикемија је повезана са лошом прогнозом ових болесника [145]. Инхибитори ксантиниоксидазе (алопуринол, оксипуринол) могу се користити у превенцији гихта, иако је њихова безбедност у срчаној инсуфицијенцији несигурна. Нападе гихта је боље лечити колхицином него нестероидним антиинфламаторним лековима, док колхицин треба избегавати и код болесника са бубрежном инсуфицијенцијом, јер изазива дијареју. Интраартикуларна апликација кортикостероида индикована је код моноартикуларне форма гихта, јер системски кортикостероиди изазвају ретенцију натријума и воде.

9.11. Хиперлипидемије

Повишен ЛДЛ холестерол се ретко среће код болесника са срчаном инсуфицијенцијом. Росувастатин није показао позитивне клиничке ефекте, смањење морталитета и морбидитета болесника са срчаном инсуфицијенцијом у две велике рандомизоване клиничке студије [98,99].

9.12. Гојазност

Гојазност је фактор ризика за настанак срчане инсуфицијенције, а често је удружена са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ЕФЛК. Присуство гојазности може отежати постављање дијагнозе срчане инсуфицијенције јер често изазива диспнеју, смањену толеранцију напора и отоке потколеница. Гојазност може отежавати ехокардиографски преглед, а ови болесници имају смањен ниво натриуретских пептида. Гојазност треба лечити према важећим препорукама [146].

9.13. Аденом простате

Блокатори алфа-адреноцептора узрокују хипотензију, ретенцију натријума и воде и удружени су са повећаном инциденцијом срчане инсуфицијенције [136]. Због тога се код ових болесника чешће користе инхибитори 5-алфа редуктазе. Бенигна хипертрофија простате са опструкцијом уретре може довести до погоршања бубрежне функције.

9.14. Поремећај спавања и дисања током сна

Болесници са срчаном инсуфицијенцијом често имају поремећај спавања и веома је важно на време га дијагностиковати. Узроци су многобројни и укључују конгестију плућа, ноктуралну диурезу због узимања диуретика, анксиозност и друге психолошке проблеме. Трећина болесника са срчаном инсуфицијенцијом има поремећај дисања током сна („*sleep apnea*“). Овај поремећај доводи до епизода хипоксемије, хиперкапније и повећане активности симпатикуса, а њен опструктивни облик изазива понављане епизоде негативаног интраторакалног притиска и оптерећује ЛК. Чешћа је код гојазних болесника, који чешће хрчу и пате од поспаности током дана. Скрининг, дијагноза и лечење *sleep apnee* детаљно су описани [147,148]. Дијагноза поремећаја дисања током сна захтева полисомнограф који се поставља током ноћи. Ноћна хипоксемија лечи се применом кисеоничне терапије током ноћи, континуирано позитивним притиском, применом би-левал позитивног притиска у дисајним путевима и адаптивном серво-вентилацијом.

10. Акутна срчана инсуфицијенција

Акутна срчана инсуфицијенција је акутно кардиолошко стање која захтева хитну хоспитализацију и ургентно лечење. Може се јавити као први знак срчане инсуфицијенције са нагло насталим симптомима и знацима, а чешће настаје као погоршање хроничне срчане инсуфицијенције. Њени узроци су многобројни и приказани су у **Табели 11**, а најчешће је то акутни коронарни синдром, као и тешки поремећаји ритма и спровођења. Код болесника са погоршањем хроничних облика срчане инсуфицијенције, лакше се утврђује узрок акутне епизоде или преципитирајући фактор (прекид терапије диуретицима, инфекција, анемија, оптерећење волуменом, нелечена артеријска хипертензија).

Табела 11. Преципитирајући фактори и узроци акутне срчане инсуфицијенције

Најчешћа стања која доводе до погоршања
Озбиљни поремећај ритма и спровођења
Акутни коронарни синдром
Механичке компликације акутног коронарног синдрома (руптура интервентрикуларног септума, руптура хорде митралне валвуле, инфаркт десне коморе)
Акутна емболија плућа
Хипертензивна криза
Тампонада срца
Дисекција аорте
Хируршке и периоперативне компликације
Перипартална кардиомиопатија
Стања која су ређе узрок погоршања
Инфекције (укључујући инфективни ендокардитис)
Порогоршање хроничне опструктивне болести плућа/астме
Анемија
Поремећена функција бубрега
Непридржавање саветоване дијете и неузимање лекова
Лекови (НСАИД, кортикостероиди, интеракције лекова)
Неконтролисана артеријска хипертензија
Хипотиреоидизам или хипертиреозидизам
Прекомерно конзумирање алкохола/хране/лекова

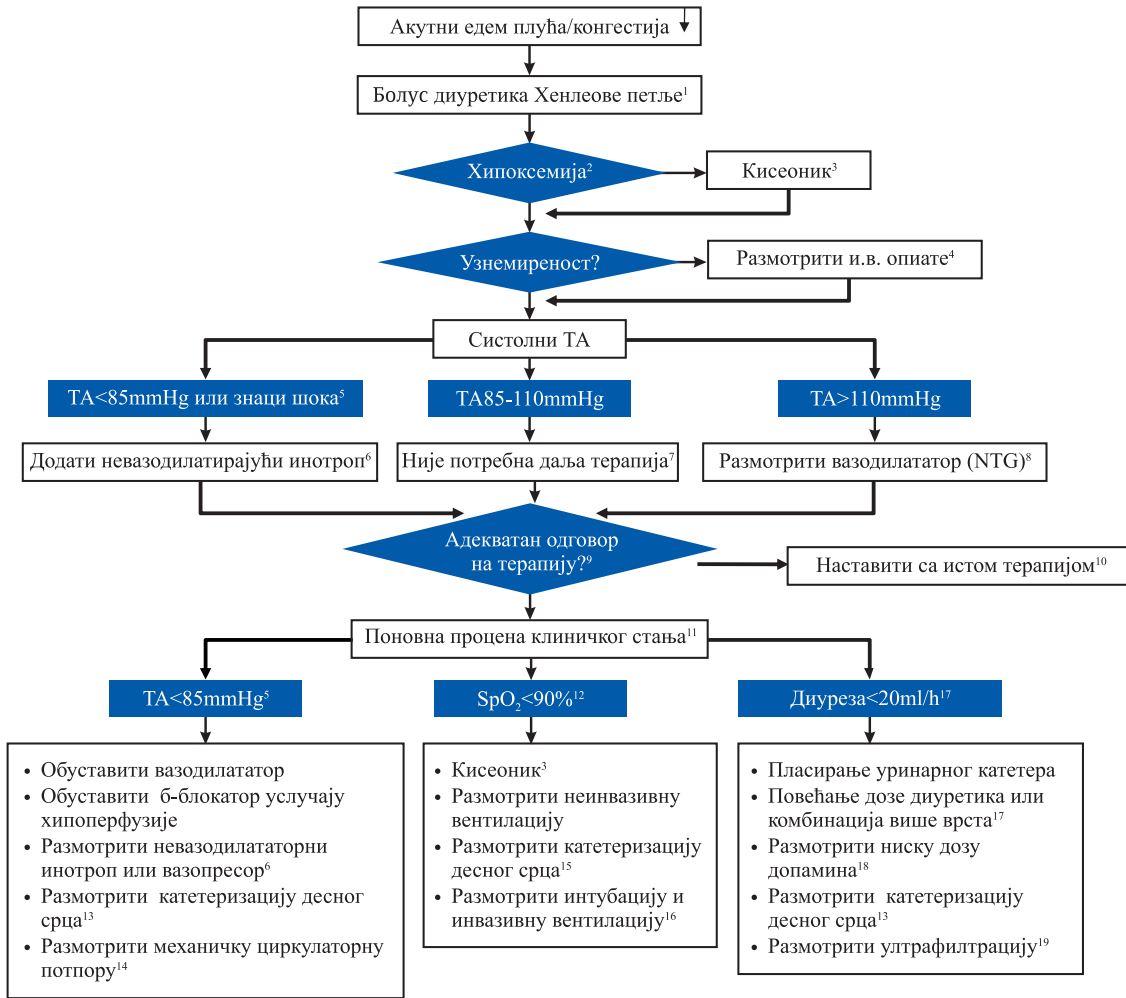
Трајање акутне епизоде срчане инсуфицијенције може бити од неколико дана до неколико недеља, али се најчешће развија у периоду од неколико минута до неколико сати. Тежина клиничке слике је такође варијабилна, од животно угрожавајућих (едем плућа/кардиогени шок) до погоршања претибијалних едема. После отпуста, неопходна је контрола болесника и стална примена лекова да би се спречиле поновне епизоде акутизације и побољшала прогноза.

10.1. Лечење акутне срчане инсуфицијенције

Лечење треба одмах почети, са сталним праћењем виталних функција и пријемом болесника у јединицу интензивне неге или коронарну јединицу. Терапију треба применити у исто време са спровођењем дијагностичких метода (**Слика 5**). Неопходно је да се постигне хемодинамска стабилизација болесника, као и побољшање симптома.

Прва терапија су кисеоник, диуретици и вазодилататори, док се опијати и инотропи користе селективније, а уређаји за циркулаторну потпору примењују се код малог броја болесника. Неопходно је пратити систолни крвни притисак, срчани ритам и фреквенцију, периферну сатурацију кисеоником и диурезу, до стабилизације стања болесника.

Слика 3. Алгоритам за лечење акутног едема плућа/конгестије



Легенда: ¹Код болесника који су већ на терапији диуретикама, препоручује се повећање оралне терапије за 2,5 пута; ²Пулсни оксиметар за сатурацију кисеоником <90% или ПаО₂ <60 ммХг (<8,0 кПа); ³Терапија кисеоником се започиње са О₂ 40-60%, титрирати до SpO₂ >90%, неопходно је бити опрезан због ризика задржавања СО₂; ⁴Четири до осам мг морфина и 10 мг метоклопрамида, уз праћење респираторне функције; ⁵Хладна кожа, низак пулсни притисак, слаба диуреза, конфузија, миокардна исхемија; ⁶Започети лечења са интравенском инфузијом добутамина 2,5 уг/кг/мин, доза се може дупло повећати сваких 15 минута, по потреби (титрирање је ограничено појавом тахикардије, аритмија, или исхемије), доза >20 уг/кг/мин је ретко потребна; ⁷Клиничка контрола болесника је неопходна (симптоми, срчана фреквенција/ритам, SpO₂, систолни крвни притисак, диуреза), до стабилизације; ⁸Започети интравенску инфузију са дозом 10 уг/мин, доза се може дупло повећати сваких 10 минута по потреби (обично титрирање дозе је ограничено хипотензијом), ретко је потребна доза >100 уг/мин; ⁹Адекватан одговор подразумева побољшање диспнеје и адекватну диурезу (>100 мл/х у прва 2х), уз пораст сатурације кисеоником (код хипоксемије) и смањењем срчане и респираторне фреквенције. Побољшање вазоконстрикције и повећање температуре и пребојености коже указује на побољшање периферног протока; ¹⁰По успостављању нормалне диурезе, треба размотрити смањење и постепено укидање интравенске терапије уз увођење диуретика перорално; ¹¹Процена симптома срчане инсуфицијенције (диспнеја, ортопнеја, пароксизмална ноћна диспнеја), удружени коморбидитети (миокардна исхемија) и нежељени ефекти терапије (симптоматска хипотензија). Процена симптома периферне и плућне конгестије, срчане фреквенције и ритма, крвног притиска, периферне перфузије, респираторне фреквенције. ЕКГ (ритам/исхемија и ИМ) и биохемијске/хематолошке анализе (анемија, електролитни дисбаланс, бубрежна инсуфицијенција) такође треба да се ураде. Треба урадити пулсну оксиметрију (или мерење гасова у артеријској крви) и урадити ехокардиограм; ¹²Мање од 100 мл/х током 1-2х је незадовољавајући одговор на интравенску примену диуретика (потврда катетеризацијом мокраћне бешике); ¹³Код болесника са хипотензијом/шоком, треба размотрити диференцијалну дијагнозу (емболија плућа), акутне механичке компликације ИМ и тешка валвуларна обољења (аортна стеноза). Катетеризација десног срца са мерењем притисака у плућној циркулацији помаже у процени хемодинамског стања болесника и омогућава прецизну примену вазоактивне терапије; ¹⁴Интраортна балон пумпа (ИАБП) или други уређаји за механичку циркулаторну потпору треба да се размотре код болесника са контраиндикацијама; ¹⁵Неинвазивну вентилацију (ЦПАП или НИПВ) треба применити уколико не постоје контраиндикације; ¹⁶Уколико дође до погоршања хипоксемије, респираторног замарања и конфузије болесника, размотрити ендотрахеалну интубацију и инвазивну вентилацију; ¹⁷Дозу диуретика хенлеове петље повећати до дозе која је адекватна 500 мг фуросемида; ¹⁸Уколико нема одговора, дупло већу дозу диуретика започети интравенску инфузију допамина 2,5 уг/кг/мин; ¹⁹Уколико се наведеним поступцима не постигне адекватна диуреза, размотрити вено-венску ултрафилтрацију.

10.2. Лечење болесника непосредно по пријему

После ургентног пријема, неопходно је применити низ мера које треба да доведу до хемодинамске стабилизације болесника. Ту спадају примена кисеоника, диуретика, опијата, вазодилатора, несеритида, инотропних средстава, вазопресорних лекова, допамина и осталих медикамената.

Кисеоник се примењује за лечење хипоксемије ($SpO_2 < 90\%$) и не треба га примењивати рутински јер изазива вазоконстрикцију и смањује ударни волумен [149].

Интравенска примена диуретика код болесника са конгестијом/едемом плућа доводи до брзог побољшања клиничког стања. Оптимална доза и начин примене ових лекова (болус или континуирана инфузија) зависи од клиничке слике и тежине стања болесника. Веће дозе диуретика су ефикасније али изазивају пролазно погоршање функције бубрега. Болеснике са резистентним претибијалним едемима и асцитесом треба лечити комбинацијом диуретика Хенлеове петље и тиазидних диуретика или диуретицима који су слични тиазидима (метолазон) [150-152]. Препоручује се да се ова комбинација примењује кратко, јер изазива хипокалијемију, смањења реналне функције и хиповолемију.

Табела 12. Интравенски вазодилатори у терапији акутне срчане инсуфицијенције

Вазодилатор	Дозирање	Главни нежељени ефекти	Друго
Нитроглицерин	Почетна доза 10-20 $\mu\text{г}/\text{мин}$ Мах. доза 200 $\mu\text{г}/\text{мин}$	Хипотензија Главобоља	Развој толеранције при континуираној употреби
Изосорбид динитрат	Почетна доза 1 $\text{мг}/\text{х}$ Мах. доза 10 $\text{мг}/\text{х}$	Хипотензија Главобоља	Развој толеранције при континуираној употреби
На-нитропрусид	Почетна доза 0,3 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{мин}$ Мах. доза 5 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{мин}$	Хипотензија Токсичност изоцијаната	Блага преосетљивост
Несеритид*	Болус 2 $\mu\text{г}/\text{кг}$ + инфузија 0,01 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{мин}$	Хипотензија	

Легенда: *Није доступан у већини земаља чланица ЕСЦ

Опијати (морфин) у едему плућа смањују страх, анксиозност и осећај диспнеје. Они смањују претходно оптерећење срца (*preload*) и тонус симпатикуса, али изазивају мучнину и депримирају респираторни центар [153].

Вазодилатори (нитроглицерин) (Табела 12) смањују претходно и накнадно оптерећење срца (*preload* и *afterload*), повећавају ударни волуме и побољшавају клиничку слику [154,155]. Примењују се код болесника са граничним или вишим вредностима крвног притиска, а треба их избегавати уколико је систолни крвни притисак < 110 мм Хг. Хипотензија је чест и нежељен споредни ефекат ових лекова и треба га избегавати јер је удружен са већим морталитетом. Код болесника са митралном и аорном стенозом, нитроглицерин треба опрезно примењивати.

Несеритид (хумани БНП који делију вазодилаторно) смањује диспнеју када се примени уз стандардно лечење [156].

Инотропни лекови (добутамин) (Табела 13) индиковани су код болесника са смањеним ударним волуменом, код којих постоји хипотензија и смањена перфузија виталних органа угрожена. Изазивају синусну тахикардију, због чега могу довести до миокардне исхемије и поремећаја ритма, што може повећати морталитет. Левосимендан и/или милринон су такође индиковани у овој групи болесника.

Табела 13. Лекови са позитивним инотропним и/или вазопресорним ефектом у лечењу акутне срчане инсуфицијенције

Болус		Брзина инфузије
Добутамин	Не	2-20 $\mu\text{г/кг/мин}$ ($\beta+$)
Допамин	Не	< 3 $\mu\text{г/кг/мин}$: дејство на диурезу ($\delta+$) 3-5 $\mu\text{г/кг/мин}$: инотропно дејство ($\beta+$) > 5 $\mu\text{г/кг/мин}$: ($\beta+$), вазопресор ($\alpha+$)
Милриноне	25–75 $\mu\text{г/кг}$ за 10–20 мин	0,375–0,75 $\mu\text{г/кг/мин}$
Енохимоне	0,25–0,75 мг/кг	1,25–7,5 $\mu\text{г/кг/мин}$
Левосимендан*	12 $\mu\text{г/кг}$ за 10 мин ^б	0,1 $\mu\text{г/кг/мин}$, или у опсегу од 0,05 до 0,2 $\mu\text{г/кг/мин}$
Норадреналин	Не	0,2–1,0 $\mu\text{г/кг/мин}$
Адреналин	Болус: може се дати 1 мг ив. током реанимације, понављати на сваких 3–5 мин	0,05–0,5 $\mu\text{г/кг/мин}$

Легенда: *Такође вазодилататор; ^бБолус се не препоручује код болесника који су хипотензивни (сistolни притисак < 90 мм Хг)

Лекови који имају артеријско вазоконстрикторно деловање (адреналин и норадреналин) (Табела 13) примењују се код болесника са хипоперфузијом у тешким облицима акутне срчане инсуфицијенције. Они повећавају крвни притисак, доводе до редистрибуције крви према виталним органима и повећавају накнадно оптерећење срца (афтерлоад) па их треба примењивати код болесника са израженом хипоперфузијом.

У дозама >5 $\mu\text{г/кг/мин}$ допамин има инотропно и вазоконстрикторно дејство, док у дозама <3 $\mu\text{г/кг/мин}$ доводи до вазодилатације реналних артерија и натриурезе. Може проузроковати хипоксемију [157], због чега треба пратити SpO_2 .

Тромбо-емболијска профилакса хепарином или другим антикоагулантним средствима индикована је у акутној срчаној инсуфицијенцији, осим ако нема контраиндикација [158-160]. Толвантан (антагонист вазопресинских V_2 -рецептора) се примењује за лечење болесника са резистентном хипонатремијом [161].

Препоруке за лечење болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (ЕФЛК $\leq 35\%$) и едемом плућа

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
Препоручују се диуретици Хенлеове петље	I	Б
Препоручује се кисеоник код болесника са сатурацијом испод 90% или PaO_2 испод 60 мм Хг (8,0 кПа)	I	Ц
Препоручује се профилакса тромбоемболијских компликација (нискомолекуларни хепарин)	I	А
Размотрити неинвазивну вентилацију (ЦПАП мод) код болесника са едемом плућа, диспнејом и фреквенцијом дисања преко 20 респирација/мин	IIa	Б
Размотрити употребу интравенских опијата (уз антиеметике) код анксиозних и узнемираних болесника	IIa	Ц
Размотрити употребу интравенске инфузије нитрата код болесника са едемом плућа и систолним притиском >110 мм Хг	IIa	Б
Размотрити употребу интравенске инфузије Na-нитропрусида код болесника са едемом плућа и систолним крвним притиском >110 мм Хг	IIb	Б
Инотропни лекови се НЕ препоручују осим уколико болесник није хипотензиван (сistolни крвни притисак <85 мм Хг) и/или су присутни знаци хипоперфузије и шока	III	Ц

Препоруке за лечење болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (ЕФЛК \leq 35%) и знацима хипотензије, хипоперфузије и шока

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
Препоручује се електроконверзија код хемодинамски значајних преткоморских и коморских поремећаја ритма	I	Ц
Размотрити употребу интравенске инфузије инотропа (добутамин) код болесника са хипотензијом (сistolни притисак <85 мм Хг) и/или знацима хипоперфузије	IIa	Ц
Размотрити краткотрајну употребу уређаја за механичку циркулаторну потпору код болесника са знаци хипоперфузије упркос употребе инотропних лекова	IIa	Ц
Размотрити употребу интравенске инфузије левосимендана и/или милринона код болесника са хипотензијом (сistolни притисак <85 мм Хг) и/или знацима хипоперфузије	IIb	Ц
Размотрити употребу допамина и норадреналина код болесника који су у кардиогеном шоку, упркос примени инотропних лекова	IIb	Ц
Размотрити краткотрајну употребу уређаја за механичку циркулаторну потпору код болесника чије се стање убрзано погоршава	IIb	Ц

Препоруке за лечење болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (ЕФЛК \leq 35%) и акутним коронарним синдромом

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
Препоручује се хитна примарна ПЦИ (или аортокоронарни бајпас код одређених случајева) код болесника са АКС са елевацијом СТ сегмента или новонасталим блоком леве гране	I	A
Алтернативе за ПЦИ или аортокоронарни бајпас: <ul style="list-style-type: none"> Препоручује се употреба тромболитичке терапије ако није могуће урадити ПЦИ/аортокоронарни бајпас, ако постоји СТ елевација или новонастали блок леве гране 	I	A
Препоручује се рана ПЦИ (или аортокоронарни бајпас код одређених случајева) код болесника са АКС без СТ елевације да би се смањио ризик поновног настанка АКС. Ако је болесник хемодинамски нестабилан, препоручује се хитна реваскуларизација	I	A
После стабилизације, препоручује се МРА (еплеренон)	I	B
После стабилизације, препоручују се АЦЕИ/АРБ	I	A
После стабилизације, препоручују се ББ	I	B
Размотрити употребу интравенских опијата (уз антиеметике) код болесника са болом у грудима исхемијског порекла	IIa	Ц

Препоруке за лечење болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (ЕФЛК ≤ 35%), атријалном фибрилацијом и брзом коморском фреквенцијом

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
Препоручује се терапијска доза антикоагулантне терапије (хепарин) уколико нису на антикоагулантној терапији	I	A
Препоручује се електроконверзија код хемодинамски угрожених болесника	I	Ц
Препоручује се електроконверзија или фармаколошка кардиоверзија амиодароном код болесника са новонасталом атријалном фибрилацијом код којих није неопходно брзо успостављање синусног ритма	I	Ц
Размотрити интравенску употребу кардиотоничних гликозида	I	Ц
Не препоручује се употреба дронедарона и антиаритмика класе I	III	A

Препоруке за лечење болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (ЕФЛК ≤ 35%) и тешким степеном брадикардије и срчаним блоком

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
Препоручује се уградња пејсмејкера код хемодинамски угрожених болесника са брадикардијом	I	Ц

10.3. Лечење након стабилизације

10.3.1. Терапија лековима

Код болесника са смањеном ЕФЛК, АЦЕИ/АРБ треба дати што пре, уз контролу крвног притиска и бубрежне функција. После стабилизације, неопходно је пажљиво титрирати даљу терапију до циљне дозе, да би се избегла поновна појава акутне срчане инсуфицијенције. У даљој терапији треба применити адекватне дозе АЦЕИ/АРБ, ББ, МРА, дигоксин, уз нефармаколошку терапију (редукцију уноса соли).

Код болесника који нису на ББ, лечење треба почети што раније уз контролу крвног притиска и срчане фреквенције. Корисно клиничко правило је да је боља мала доза ББ, него никаква, а да је потребно ове лекове титрирати до срчане фреквенције између 55–65 удара/мин. Ретко се могу постићи циљне дозе препоручене у клиничким студијама. Ово лечење се најчешће може наставити у току и после епизоде декомпензације.

Код болесника који нису на терапији МРА, треба почети лечење што раније уз контролу бубрежне функције и калијемije. Доза за лечење срчане инсуфицијенције има минималан ефекат на крвни притисак, па се терапија може започети и код хипотензивних болесника са титирањем до препоручене дозе.

Дигоксин може да се користи за контролу коморске фреквенције у атријалној фибрилацији, ако то није могуће постићи употребом ББ.

Мада се примењује правило да треба смањити унос натријума до <2 г/дан и течности до 1,5–2,0 л/дан, нема поузданих доказа о делотворности ових мера у акутној срчаној инсуфицијенцији.

10.3.2. Неинвазивна вентилација, ендотрахеална интубација и инвазивна вентилација, уређаји за механичка циркулаторну потпору и ултрафилтрација

Континуирана вентилација позитивним притиском (ЦПАП) и неинвазивна вентилација са позитивним притиском (НИППВ) побољшавају симптоме диспнеје и сатурацијом кисеоником код болесника са акутним едемом плућа. Није доказана њихов предност у односу на стандардну терапију [162]. Ова метода се може применити као додатна терапија код болесника са плућним

едемом и репираторним дистрес синдромом, који не реагују на терапију. Контраиндикације за неинвазивну вентилацију су хипотензија, повраћање, пнеумоторакс и ментална конфузија.

Индикација за ендотрахеалну интубацију и инвазивну вентилацију јесте респираторна инсуфицијенција са хипоксемијом, хиперкапнијом и ацидозом, изражена слабост, поремећај стања свести и немогућност да се одржи дисање.

Индикације за интрааортну балон пумпу (ИАБП) су акутни циркулаторни колапс, акутне механичке компликације МИ (руптура интравентрикуларног септума и акутна митрална регургитација), тешки акутни миокардитис и болесници са акутном исхемијом и/или ИМ, током и након перкутане и/или хируршке реваскуларизације. Не постоје поуздани докази о клиничкој користи ИАБП у кардиогеном шоку [163]. Овај начин лечења може да се користи да би се премостио период до уградње уређаја за механичку циркулаторну потпору или до трансплантације срца.

Ультрафилтрација се може користити за елиминацију вишка течности код болесника са акутним срчаном инсуфицијенцијом [164], али се употребљава код болесника резистентних на диуретике.

10.3.3. Инвазивни мониторинг: интраартеријска линија и катетеризација десног срца

Интраартеријске катетризација се примењује код болесника са акутом срчаном слабошћу, хипотензијом и кардиогеним шоком.

Катетеризација десног срца примењује се у лечењу акутне срчане инсуфицијенције [165] у групама болесника који не реагују на фармаколошку терапију, који су хипотензивни, са малим пулсним притиском и код кандидата за кардиохируршку интервенцију. Мерење хемодинамских параметара омогућава прецизно праћење ефекта терапије и њено титрирање.

11. Хируршка и перкутана коронарна реваскуларизација, уређаји за механичку циркулаторну потпору и трансплантација срца

11.1. Коронарна реваскуларизација

Коронарна реваскуларизација (хируршка или перкутана) индикована је код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и ангинозним тегобама. Она је, такође, индикована и код болесника са срчаном инсуфицијенцијом који немају ангинозне тегобе, који су кандидати за успешну реваскуларизацију, код којих је утврђено присуство живог миокардног ткива (вијабилни миокард) и који имају унапредовале промене на коронарним артеријама (болест главног стабла леве коронарне артерије, болест два или три крвна суда).

У студију STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart failure*) укључени су болесници ЕФЛК (<35%) с коронарном болешћу [1-166], подељени у две групе: група којој је рађена хируршка реваскуларизација миокарда уз оптимално лечење медикаментима, и група која је била оптимално лечена медикаментима, али без реваскуларизације. Није било разлике у укупној смртности између група, али су болесници код којих је примењена хируршка реваскуларизација миокарда имали мању кардиоваскуларну смртност (релативна РР од 19%) и мањи број хоспитализација (релативна РР од 26%). На основу ових резултата, сматра се да је хируршка реваскуларизација индикована код болесника са срчаном инсуфицијенцијом, ангином пекторис и значајном стенозом главног стабла, и код болесника са ангином пекторис и двосудовном и тросудовном коронарном болешћу, укључујући и стенозу ЛАД. Уколико болесник нема ангинозне тегобе и доказану исхемију, даљи приступ зависи од присуства живог миокардног ткива. Већина аутора је сагласна да је

код болесника који имају више од 10% масе вијабилног миокарда, хируршка реваскуларизација индикована [2-167).

Препоруке за реваскуларизацију миокарда код болесника са хроничном срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК (ЕФЛК≤35%)

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа
АОРТОКОРОНАРНИ БАЈПАС је индикован код болесника са ангином пекторис и значајном стенозом главног стабла, доброг функционалног стања, са очекиваним преживљавањем > 1 године, ради смањења ризика од превремене смрти	I	Ц
АОРТОКОРОНАРНИ БАЈПАС је индикован код болесника са ангином пекторис и двосудовном коронарном болешћу, укључујући и стенозу ЛАД, доброг функционалног стања, са очекиваним преживљавањем > 1 године, ради смањења ризика од поновних хоспитализација и превремене смрти	I	Б
Алтернативе аортокоронарном бајпас-у: ПЦИ може бити алтернатива аортокоронарном бајпас-у: у горенаведеним категоријама болесника који нису погодни за хирургију	IIб	Ц
АОРТОКОРОНАРНИ БАЈПАС и ПЦИ се НЕ препоручују код болесника без ангине пекторис I без вијабилног миокарда	III	Ц

Избор технике реваскуларизације миокарда зависи од политике институције, правилне процене коморбидитета и вештине оператера. Неопходна је правилна процена валвуларне болести срца или другог срчаног обољења које захтева хируршко лечење. Техника венстрикуларне реконструкције није показала клиничку предност, па се не препоручује као рутинска.

11.2. Валвуларна хирургија

Присуство аортне стенозе, аортне регургитације и митралне регургитације код болесника са срчаном инсуфицијенцијом може да буде индикација за оперативно лечење. Правилна процена ризика ових болесника укључује тежину срчане инсуфицијенције, тежину валвуларне мане, присуство коморбидитета и опште стање болесника. За детаљнији приступ овим болесницима неопходно је погледати Препоруке Европског удружења за кардио-торакалну хирургију [5-168]

11.3. Трансплантација срца

Трансплантација знатно побољшава преживљавање, толеранцију физичког напора и квалитет живота болесника са терминалном срчаном инсуфицијенцијом. Недостаци методе су мали број донора, споредни ефекти имunosупресивне терапије (инфекције), артеријска хипертензија, бубрежна инсуфицијенција, малигнитети и коронарна артеријска васкулопатија. Индикације и контраиндикације за трансплантацију срца приказане су у **Табели 15**. [10,11—169, 170].

Табела 15. Индикације и контраиндикације за трансплантацију срца

<p>Индикације за трансплантацију срца</p> <ol style="list-style-type: none">1. Терминална срчана инсуфицијенција са понављаним хоспитализацијама2. Тешко функционално ограничење (NYHA класа III и IV) болесника, нарочито уколико су симптоми у погоршању упркос максималној терапији лековима (интравенска инотропна потпора), механичкој потпори и/или ресинхронизационој терапији3. Рефрактерна ангина пекторис код болесника са иноперабилном коронарном болешћу и тешком срчаном инсуфицијенцијом4. Рекурентне и рефрактерне коморске аритмије које се не могу лечити лековима, катетер аблацијом и/или кардиовертер дефибрилатором и које витално угрожавају болесника5. Комплексна конгенитална или стечена срчана обољења у терминалном стадијуму, без фиксне плућне хипертензије уколико не постоји могућност хируршке или интервентне корекције
<p>Апсолутне контраиндикације за трансплантацију срца</p> <ol style="list-style-type: none">1. Несрчана обољења са вероватним смртним исходом у наредних 5 година, обољења која повећавају ризик од одбацивања трансплантираног срца или ризик од компликација имunosупресивне терапије2. Старост већа од 70 година3. Тешка иреверзибилна плућна хипертензија, плућна резистенција већа од 6 Wood-ових јединица, транспулмонални градијент већи од 15 мм Хг, систолни притисак у плућној артерији већи од 60 мм Хг уз негативни тест вазореактивности азот-моксидом4. Респираторна инсуфицијенција узрокована примарним плућним обољењем (тешка ХОБП или рестриктивна болест плућа). ФЕВ1/ФВК и ФЕВ1 мањи од 40% од предвиђених вредности, изузев ако се планира комбинована трансплантација срце–плућа)5. Тешки облици гојазности (БМИ већи од 35)6. Сепса или друга тешка активна системска инфекција7. Тешка периферна васкуларна болест (<i>Лерицхе-Фонтаине</i> стадијум \geqIII), када није могуће урадити хируршку или перкутану реваскуларизацију8. Тешка каротидна болест коју није могуће лечити хируршки или перкутано9. Цереброваскуларни инсулт настао пре мање од 90 дана10. Активна малигна болест11. Иреверзибилна бубрежна инсуфицијенција (клиренс креатинина мањи од 40 мл/мин или креатинин већи од 190 μмол/Л) уколико није могућа трансплантација бубрега12. Тешко оштећење јетре (билирубин већи од 42 μмол/л или трансминазе 2 пута веће од нормалних вредности)13. Активна употреба дрога14. Тешка психијатријска обољења15. ХИВ инфекција
<p>Релативне контраиндикације за трансплантацију срца</p> <ol style="list-style-type: none">1. Хепатитис Б/Ц инфекција2. Акутна плућна емболија или инфаркт плућа (у претходна 3 месеца).3. Тешки облици гојазности (БМИ већи од 30)4. Дијабетес мелитус са оштећењем циљних органа, изузимајући непролиферативну ретинопатију и лоше контролисану гликемију [HbA1c] >7.55. Хиперхолестеролемија или други поремећаји метаболизма липида који не реагују на терапију лековима и дијету6. Тешка остеопороза (густина кости 2 пута мања од вредности теста за популацију исте старосне доби)7. Системска амилоидоза и саркоидоза8. Активна употреба дувана и алкохола9. Миокардитис гигантских ћелија10. Активни или скорашњи (у последња 3 месеца) улкус желуца11. Тешки поремећаји коагулације12. Висок ризик од неузимања лекова и непридржавања лекарских савета13. Недостатак подршке породице или социјалне средине

11.4. Уређаји за механичку циркулаторну потпору

Трансплантација срца је златни стандард лечења болесника са терминалном срчаном инсуфицијенцијом. Поменути недостаци ове методе, посебно мали број донора, условио је напредак уређаја за механичку циркулаторну потпору. Ови уређаји, било да се ради о циркулаторној потпори леве срчане коморе (ЛВАД) или потпори обе коморе (БВАД), данас се сматрају позданом алтернативом у лечењу ових болесника. У раним фазама, механичка циркулаторна потпора служила је за „премошћивање“ периода до трансплантације срца (**Табела 16**), док се данас све више користи и као дефинитивна терапија. Последње студије показале су да велики број болесника са механичком циркулаторном потпором има знатно (2–3 године) дуже преживљавање него болесници на оптималном медикаментозном лечењу [14,15–171,172].

Табела 16. Термини који објашњавају индикације за уређаје за механичку циркулаторну потпору

Премошћивање до одлуке о даљем лечењу (<i>bridge to decision</i>)	Акутни кардиоваскуларни колапс који реагује на лекове са непосредним ризиком од смртог исхода
Премошћивање до кандидатуре за трансплантацију (<i>bridge to candidacy</i>)	Побољшање функције виталних органа да би се могла урадити трансплантација
Премошћивање до трансплантације (<i>bridge to transplantation</i>)	Одржавање виталних функција болесника на који су у високом ризику од смртог исхода до тренутка трансплантације
Премошћивање до опоравка (<i>bridge to recovery</i>)	Одржавање виталних функција болесника до опоравка функције миокарда
Дефинитивна терапија (<i>destination therapy</i>)	Дугорочна употреба као алтернатива трансплантацији срца код болесника у завршном стадијуму срчане инсуфицијенције који су неподесни за трансплантацију

Лечење уређајима за механичку циркулаторну потпору повезано је са низом компликација као што су крварења, тромбоемболијске компликације (ЦВИ), инфекције, неисправност апарата и висока цена, што за сада ограничава њихову употребу на терцијарне центре са искусним тимовима кардиолога и кардиохирурга.

Важна индикација за уградњу уређаја за механичку циркулаторну потпору јесте да је болесник на инотропној медикаментозној терапији (**Табела 17**) [12,13,17–173-175]. Повољније је ако болесник има очувану функцију десне коморе јер постоперативна инсуфицијенција десне коморе знатно смањује преживљавање. Инсуфицијенција десне коморе може бити индикација за уградњу БВАД. Бољу удаљену прогнозу приликом уградње имају мање тешки болесници.

Табела 17. Индикације за уградњу уређаја за механичку циркулаторну потпору

Болесници са тешким симптомима који трају више од 2 месеца, упркос оптималној медикаментозној терапији и који имају више од једног наведеног критеријума:
<ul style="list-style-type: none"> • ЛВЕФ < 25% и $VO_2 < 12$ мл/кг/мин • Три или више хоспитализације због срчане инсуфицијенције у претходних 12 месеци без очигледног преципитирајућег фактора • Зависност од интравенске инотропне терапије • Прогресивна дисфункција виталних органа (погоршање бубрежне функције/функције јетре) • Погоршање функције десне коморе

Болесници са акутном инфекцијом, тешком бубрежном, јетреном и плућном инсуфицијенцијом, они са неодређеним неуролошким статусом у склопу срчаног застоја или кардиогеног шока, нису погодни кандидати за трансплантацију, или дефинитивну терапију уређајима за механичку циркулаторну потпору МПЦС, али могу бити у програму премошћивања до кандидатуре за трансплантацију.

Препоруке за имплантацију уређаја за механичку циркулаторну потпору код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном ЕФЛК

Препоруке	Класа препорука	Ниво доказа ^б
ЛВАД и БиВАД се препоручује код болесника са: терминалном срчаном инсуфицијенцијом упркос оптималној терапији лековима и ЦРТ-П/ ЦРТ-Д, који су кандидати за трансплантацију срца	I	Б
Примена ЛВАД код болесника са терминалном срчаном инсуфицијенцијом упркос оптималној терапији лековима и ЦРТ-П/ ЦРТ-Д који нису погодни за трансплантацију срца и код којих се очекује преживљавање дуже од годину дана	IIa	Б

Код болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом може бити неопходна примена интрааортне балон пумпе (ИАБП) и екстракорпоралне мембранске оксигенације (ЕКМО). Тешка одлука о уклањању краткорочних и привремених уређаја за механичку циркулаторну потпору доноси се када не постоје индикације за корективну хирургију и имплантацију уређаја за механичку циркулаторну потпору у дужем периоду.

ЗАХВАЛНИЦА: Радна група захваљује ас. др Дејану С. Симеуновићу за активно учешће у припреми овог документа.

12. Референце

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, McDonagh T, Sechtem U, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-69.
2. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670-679.
3. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429-439.
4. 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.
5. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228-238.
6. 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.
7. 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;124:2865-73.
8. 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.
9. 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.
10. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
11. L failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
12. Mm CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart etanalysis 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* doi:10.1093/eurheart/ehr254. Published online ahead of print 6.august 2011.
13. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;378:704-712.
14. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *J Heart Fail* 2001;3:315-322.
15. Seferović Mitrović JP, Seferović PM, Vujisić Tešić B, Petrović M, Ristić AD, Lalić K, Jotić A, Tešić M, Giga V, Milić N, Singh S, Lalić NM. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2012;156(2):219-21

16. 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
17. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-139.
18. 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 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.
19. 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.
20. 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.
21. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95-107.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian 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.
27. 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.
28. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537-541.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. 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:S15-20.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. 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: 2539–50.
42. 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.
43. Schwitler J. Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. *Circulation* 2008;118:109–112.
44. Schwitler J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011;32:799–809.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
49. 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, Pirlet 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.
50. Otasevic P, Tasic N, Vidakovic R, Boskovic S, Radak D, Djukanovic B, Angelkov L, Kostic N, Caparevic Z, Vasiljevic-Pokrajcic Z. Feasibility of semi-quantitative assessment of left ventricular contractile reserve in dilated cardiomyopathy. *J Clin Ultrasound*. 2012 Mar 10. doi: 10.1002/jcu.21903. [Epub ahead of print]
 51. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2715-26.
 52. 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, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, 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.
 61. 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.
 62. 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.

63. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:699–703.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
70. 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.
71. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–1302.
72. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi 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.
73. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi 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.
74. 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.
75. 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.
76. Krum H, Roecker EB, Mohacsi 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.
77. 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.
78. 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.

79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan 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.
85. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha 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.
86. 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.
87. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752–760.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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. *J Card Fail* 2004;10:155–164.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–1230.
 96. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids 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.
 97. 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.
 98. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson 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 J Med* 2007;357:2248–2261.
 99. 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, placebocontrolled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
 100. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, Desai A, Gimpelewicz C, Kandra A, Reimund B, Rattunde H, Armbrecht J. Direct rennin 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 (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:107-114.
 101. Gheorghiadu 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 J Heart Fail* 2011;13:100–106.
 102. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. 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.
 103. 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.
 104. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.
 105. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456–2467.
 106. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe 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 patient 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.

107. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implan-table 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.
108. 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.
109. 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.
110. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovics 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan 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.
120. 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.
121. 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.

122. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:1088 – 1094.
123. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardio* 2009;54:764 – 776.
124. 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
125. 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, morbiditymortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:795–801.
126. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105(3):373-7.
127. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Ryden L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616.
128. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(1):45-51.
129. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes Hypertension CARdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003;26:855–860.
130. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer 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 SA, Rutten GE, Sandstroem 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
 137. 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.
 138. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856–863.
 139. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361: 2436–2448.
 140. 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.
 141. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill 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.
 142. 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.
 143. 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.
 144. 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.
 145. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:86–96.
 146. 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, Syva'anne 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.
 147. 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.
148. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:119–127.
 149. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533–538.
 150. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.
 151. 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.
 152. 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.
 153. Tan LB, Bryant S, Murray RG. Detrimental haemodynamic effects of cyclizine in heart failure. *Lancet* 1988;1:560–561.
 154. Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, et al. 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.
 155. Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R, et al. 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.
 156. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32–43.
 157. Van de Borne P, Oren R, Somers VK. Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure. *Circulation* 1998;98:126–131.
 158. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:341–346.
 159. 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.
 160. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, Gerlach HE, Abletshausen C, Sieder C, et al. 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.
 161. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. 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.
 162. 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.
 163. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J, Jr., Koch KT, et al. 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.
 164. 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.
 165. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664–1670.

-
166. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607–1616
 167. Allman KC, Shaw Lj, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am CollCardiol*. 2002;39:1151–1158
 168. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baro ´ n-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schaeffers 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.
 169. 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.
 170. 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.
 171. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–1443.
 172. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatroles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241–2251.
 173. 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.
 174. Shah KB, Tang DG, Cooke RH, Harton S, Flattery M, Katlaps GJ, Kasirajan V, Hess ML. Implantable mechanical circulatory support: demystifying patients with ventricular assist devices and artificial hearts. *ClinCardiol* 2011;34:147–152.
 175. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;17:227–234.



**Агенција за акредитацију
здравствених установа Србије**
Др Суботића 5, 11000 Београд
Тел. 011 71 51 722, **Факс:** 011 71 51 724
E-mail: office@azus.gov.rs