

Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008 – Partea I –

Comitetul de lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Insuficienței Cardiace Acute și Cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie. Realizat în colaborare cu Asociația de Insuficiență Cardiacă a ESC (HFA) și revizuit de Societatea Europeană de Terapie Intensivă (ESCIM)

Autori/Membrii Grupului de Lucru: Kenneth Dickstein (Președinte) (Norvegia)*, Alain Cohen-Solal (Franța), Gerasimos Filippatos (Grecia), John J.V. McMurray (Marea Britanie), Piotr Ponikowski (Polonia), Philip Alexander Poole-Wilson (Marea Britanie), Anna Stromberg (Suedia), Dirk J van Veldhuisen (Olanda), Dan Atar (Norvegia), Arno W Hoes (Olanda), Markku Nieminen (Finlanda), Silvia Giuliana Priori (Italia), Karl Swedberg (Suedia).

Comitetul ESC pentru ghiduri practice (CPG): Alec Vahanian (Președinte) (Franța), John Camm (Marea Britanie), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Franța), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Cristian Funck-Bretano (Franța), Irene Hellemans (Olanda), Steen Dalby Kristensen (Danemarca), Keith McGregor (Franța), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimski (Republica Cehă), Jose Luis Zamorano (Spania).

Revizori ai documentului: Michal Tendera (CPG Coordonator) (Polonia), Angelo Auricchio (Elveția), Jeroen Bax (Olanda), Michael Bohm (Germania), Ugo Corra (Italia), Paolo della Bella (Italia), Perry M. Elliot (Marea Britanie), Ferenc Follath (Elveția), Mihai Komjda (Franța), Ran Kornowski (Israel), Massimo Piepoli (Italia), Bernard Prendergast (Marea Britanie), Luigi Tavazzi (Italia), Jean-Luc Vachery (Belgia), Freek W.A. Verheugt (Olanda), Jose Luis Zamorano (Spania), Faiaz Zannad (Franța).

*Autor pentru corespondență: Președinte Kenneth Dickstein, Universitatea din Bergen, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar Stavanger, N-4011 Stavanger, Norvegia. Tel +4751519453. Fax+47519921. Email: Kenneth.dikstein@med.uib.no

Acest ghid a fost prima oară publicat pe Web Site-ul Societății Europene de Cardiologie pe 30 August 2008. Acest articol a fost co-publicat în European Journal of Heart Failure doi:10.1016/j.ejheart2008.08.005

Conținutul acestui Ghid al Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat doar pentru scop personal și educațional. Nu este autorizată nici o utilizare comercială. Nici o parte din Ghidurile ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă fără acordul scris al ESC. Permisivitatea poate fi obținută prin trimiterea unei cereri scrise la Oxford University Press, editorul European Heart Journal și parte autorizată să înmâneze astfel de permisiuni în numele ESC.

Clauză: Ghidul ESC reprezintă opinia ESC și a fost realizat după analizarea atentă a dovezilor disponibile în momentul în care a fost scris. Lucrătorii din domeniul sanitar sunt încurajați să țină cont pe deplin de el când realizează judecata clinică. Ghidul totuși nu trece peste responsabilitatea individuală a lucrătorilor din domeniul sanitar de a lua deciziile adecvate, consultându-se cu pacientul, și unde este portivit și necesar cu aparținătorul pacientului. Este de asemenea responsabilitatea lucrătorului în domeniul sanitar de a verifica regulile și regulamentele aplicabile la medicamente și dispozitive în momentul prescrierii.

©Societatea Europeană de Cardiologie 2008. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiune vă rugăm contactați email:journals.permission@oxfordjournals.org

Traducerea: Oana Mihăilescu, Cati Istrate, Răzvan Ticulescu, Victor Iorga, sub coordonarea Ovidiu Chioncel

PREAMBUL

Ghidurile și Documentele Consens al Experților sumează și evaluează toate evidențele disponibile despre o anumită problemă cu scopul de a ajuta medicii și alți furnizori de servicii medicale în a selecta cele mai bune strategii de tratament pentru un anumit pacient, suferind de o afecțiune dată, ținând cont de impactul asupra evoluției, ca și de raportul risc-beneficiu al anumitor modalități diagnostice și terapeutice. Ghidurile nu înlocuiesc manualele. Implicațiile legale ale ghidurilor medicale au fost discutate anterior.

Un mare număr de Ghiduri și Documente Consens ale Experților au fost publicate în ultimii ani de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), ca și de alte societăți și organizații. Din cauza impactului asupra practicii clinice, criteriile de calitate pentru elaborarea ghidurilor au fost stabilite pentru a face toate deciziile clare pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și producerea Ghidurilor ESC și Documentelor Consens ale Experților pot fi găsite pe Web Site-ul ESC la secțiunea de ghiduri (www.escardio.org).

Pe scurt, experții în domeniu sunt selectați și desfășoară o revizuire cuprinzătoare a datelor publicate despre managementul și/sau prevenția unei anumite afecțiuni.

Este realizată o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice, incluzând aprecierea raportului risc-beneficiu. Sunt incluse estimări despre consecințele asupra sănătății pentru grupuri mai mari, acolo unde există date. Nivelul de evidență și importanța recomandărilor pentru o anumită opțiune de tratament sunt apreciate și gradate în acord cu scale predefinite, după cum este arătat în **Tabelele 1 și 2**.

Tabelul 1: Clase de recomandare

Clase de recomandare	Definiție
Clasa I	Dovada și/sau acordul general ca un tratament sau o procedură date sunt benefice, folosite, eficiente.
Clasa II	Dovezi conflictuale și/sau o divergență de opinii cu privire la utilitatea/eficiența unui tratament sau procedură date
Clasa II a	Aprecierea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității
Clasa II b	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilită de către dovezile/opinii.
Clasa III	Dovadă sau acord general ca un tratament sau procedură date nu este util/eficient și în anumite cazuri poate fi dăunător

Tabelul 2: Nivele de evidență

Nivel de evidență A	Date obținute din trialuri clinice multiple randomizate sau metaanalize
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur trial clinic randomizate sau studii mari nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens de opinii ale experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

Experții din comitetul de redactare au pus la dispoziție declarații cu privire la toate legăturile pe care le-ar putea avea și care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflict de interes. Aceste declarații sunt păstrate în dosar la Casa Europeană a Inimii, centru al ESC. Orice schimbare în ceea ce privește conflictul de interes care apare în perioada redactării trebuie să fie anunțată la ESC. Raportul Comitetului de redactare a fost susținut financiar în întregime de către ESC, și a fost produs fără orice implicare a industriei.

Comitetul ESC pentru Ghiduri de Practică (CPG) supervizează și coordonează pregătirea unui nou Ghid sau Document Consens al Experților produs de Comitetele de redactare, grupuri de experți sau liste pentru elaborarea de consens-uri. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de aprobare al acestor Ghiduri, Documente Consens al Experților și Declarații. Odată ce documentul a fost finalizat și aprobat de toți experții implicați în Comitetul de Redactare, acesta este prezentat specialiștilor din afară pentru a fi revizuit. Documentul este revizuit și în cele din urmă aprobat de către CPG și ulterior publicat.

După publicare, difuzarea mesajului este de o importanță capitală. Versiuni de buzunar și versiuni personal digital assistant (PDA) ce pot fi descărcate de pe internet sunt utile la locul de muncă. Anumite studii au arătat că destinatarii finali nu știu uneori de existența ghidurilor sau pur și simplu nu le transpun în practică, și din acest motiv, programele de implementare pentru noile ghiduri formează o componentă importantă a răspândirii informației. Sunt organizate întâlniri de către ESC destinate Societăților Naționale și liderilor principali de opinie din Europa. Întâlnirile de implementare pot fi desfășurate și la nivel național, odată ce ghidurile au fost aprobate de societățile membre ale ESC și traduse în limbile naționale. Programele de implementare sunt necesare pentru că s-a demonstrat că evoluția bolii poate fi influențată favorabil de aplicarea conștiințioasă a recomandărilor clinice.

Astfel, scopul redactării Ghidurilor și Documentelor Consens al Experților acoperă nu numai integrarea celor mai recente cercetări, dar și crearea de instrumente educaționale și implementarea de programe pentru recomandări. Legătura dintre cercetarea clinică, redactarea de ghiduri și implementarea lor în practica clinică poate fi completă doar dacă sunt realizate studii și registre pentru a verifica dacă practica de zi cu zi din viața reală este în acord cu ceea ce este recomandat de către ghiduri. Astfel de studii și registre fac de asemenea posibilă evaluarea impactului implementării ghidurilor

asupra evoluției pacientului. Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute medicii și alte persoane implicate în furnizarea de servicii de sănătate să ia decizii în practica zilnică. Totuși, judecata ultimă cu privire la îngrijirea fiecărui pacient în parte trebuie să fie făcută de către medicul responsabil de îngrijirea lui.

INTRODUCERE

Ghiduri de insuficiență cardiacă

Scopul acestui document este să ofere un ghid practic pentru diagnosticul, evaluarea și tratamentul insuficienței cardiace (IC) acute și cronice. Acest ghid constituie o dezvoltare și o revizuire a ghidurilor publicate în 1995¹, 1997², 2001³ și 2005^{4,5}. Au apărut multe informații noi referitoare la insuficiența cardiacă. Aceasta a dus la necesitatea unei revizuirii a recomandărilor anterioare. Recomandările sunt legate de practica clinică, studiile epidemiologice, studii observaționale și trialuri clinice. O atenție deosebită a fost acordată în această revizuire simplificării și clarității și problemelor legate de implementare. Intenția a fost de a îmbina și a modifica documentele anterioare legate de IC. Ghidul intenționează să fie un suport pentru medici și alte persoane implicate în furnizarea serviciilor de sănătate, oferind sfaturi despre cum să abordeze acești pacienți, incluzând recomandări pentru trimiterea lor mai departe. Dovezi documentate și publicate despre diagnosticul, eficacitatea și siguranța intervențiilor terapeutice reprezintă baza principală a acestui ghid. Acolo unde dovezile lipsesc sau nu rezolvă o problemă clinică, este prezentată o opinie consensuală.

Ghidul se adresează celor 51 de state membre, cu economii diferite, și de aceea recomandările bazate pe cost eficiență au fost în general evitate. Politica națională de sănătate, ca și judecata clinică, poate dicta ordinea priorităților în implementare. Recomandările din acest ghid trebuie întotdeauna să fie avute în vedere în lumina politicilor naționale și a reglementărilor locale cu privire la folosirea oricărei proceduri diagnostice, a medicației și a diferitelor dispozitive.

Acest raport a fost schițat de un Grup de Redactare al Comitetului (vezi *pagina de titlu*), desemnat de către CPG al ESC. În cadrul acestui Comitet de Redactare au fost strânse declarațiile cu privire la conflictul de interese, acestea fiind disponibile la biroul ESC. Schița a fost trimisă la CPG și la cei responsabili cu verificarea documentului (vezi *pagina de titlu*). După considerații despre datele introduse, documentul a fost modificat, revizuit și apoi aprobat pentru publicare de către întreg Comitetul de Redactare. O abordare bazată pe dovezi

a fost folosită pentru generarea gradului oricărei recomandări din ghid, cu o evaluare adițională a calității evidenței. Pentru diagnosticul IC, dovezile sunt incomplete. Acolo unde se întâmplă acest lucru, recomandările și declarațiile se bazează pe un consens al opiniilor experților.

Definiție și diagnostic

Definiția insuficienței cardiace

Multe definiții ale IC au fost prezentate în ultimii 50 de ani⁶. Acestea scot în evidență una sau mai multe caracteristici ale acestui sindrom complex, cum ar fi hemodinamica, consumul de oxigen sau capacitatea de efort. În ultimii ani, cele mai multe definiții au subliniat nevoia de a fi prezente atât simptomele de IC, cât și semnele clinice ale retenției de fluide^{5,7-9}.

IC este un sindrom în care pacienții trebuie să aibă următoarele caracteristici: simptome de IC: tipic dispnee de repaus și în timpul efortului, și/sau oboseală; semne de retenție hidrică cum ar fi congestia pulmonară și edemațierea gleznelor și dovadă obiectivă a unei anomalii de structură sau funcție a cordului în repaus (**Tabelul 3**). Doar un răspuns clinic la tratament ținut pentru IC nu este suficient pentru diagnostic, dar este de ajutor atunci când diagnosticul rămâne neclar după investigațiile corespunzătoare. Pacienții cu IC ar trebui în mod obișnuit să prezinte o ameliorare a simptomelor și semnelor ca răspuns la acele tratamente de la care ar putea fi anticipată o îmbunătățire relativ rapidă (ex. administrarea de diuretic sau vasodilatator). Manifestările clinice majore și comune în IC sunt prezentate în **Tabelul 4**.

Tabelul 3. Definiția insuficienței cardiace

Insuficiența cardiacă este un sindrom clinic în care pacienții au următoarele caracteristici:
• Simptome tipice de insuficiență cardiacă (respirație dificilă în repaus sau în timpul exercițiului, fatigabilitate, oboseală, umflarea gleznelor)
și
• Semne tipice de insuficiență cardiacă (tahicardie, tahipnee, raluri pulmonare, revărsat pleural, presiune venoasă jugulară crescută, edeme periferice, hepatomegalie)
și
• Dovadă obiectivă de anomalie a cordului în repaus, structurală sau funcțională (cardiomegalie, zgomot trei, sufluri cardiace, anomalii ale ecocardiogramiei, concentrație crescută a peptidului natriuretic)

Anomaliile cardiace structurale și funcționale asimptomatice sunt considerate ca precursori ai IC simptomatice și sunt asociate cu o mortalitate ridicată^{10,11}. Există tratament pentru aceste situații când sunt diagnosticate, și din acest motiv ele sunt incluse în ghidul de față.

Un avantaj al definiției IC folosite aici este faptul că este practică și permite o abordare mai corectă atât în

practica clinică, cât și atunci când se desfășoară studii observaționale, epidemiologice sau trialuri clinice. IC nu trebuie niciodată să fie un diagnostic solitar. Cauza trebuie întotdeauna avută în vedere.

Tablelul 4. Manifestări clinice obișnuite ale insuficienței cardiace

Caracteristici clinice dominante	Simptome	Semne
Edeme/congestie periferică	Dispnee Oboseală, fatigabilitate Anorexie	Edeme periferice Presiune venoasă jugulară crescută Edem pulmonar Hepatomegalie, ascită Supraîncărcare de fluide (congestie) Cașexie
Edem pulmonar	Dispnee severă în repaus	Raluri pulmonare, revărsat Tahicardie, tahipnee
Șoc cardiogen (sindrom de debit scăzut)	Confuzie Slăbiciune Periferie rece	Perfuzie periferică scăzută TAs < 90 mmHg Anurie sau oligurie
Tensiune arterială crescută (insuficiență cardiacă hipertensivă)	Dispnee	De obicei TA crescută, hipertrofe VS, și FE prezervată
Insuficiență cardiacă dreaptă	Dispnee Fatigabilitate	Dovada disfuncției VD PVJ crescută, edeme periferice, hepatomegalie, congestie intestinală

Termeni descriptivi în insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă acută și cronică

Multe cuvinte sau fraze suplimentare sunt folosite pentru a caracteriza pacienții cu IC. Acești termeni se pot suprapune, și medicii folosesc uneori cuvinte cu un înțeles ușor diferit. Cuvântul „acută” în contextul IC acute a devenit sursă de confuzii deoarece unii clinicieni folosesc cuvântul pentru a defini severitatea (urgenta medicală sau edem pulmonar amenințator de viață), și alții folosesc cuvântul pentru a indica IC decompensată, cu debut recent sau de novo⁴. Cuvântul este atunci un indicator al timpului mai degrabă decât al severității. Cuvintele acută, avansată și decompensată nu trebuie folosite interschimbabil când este vorba de IC.

O clasificare utilă a IC bazată pe natura prezentării clinice este arătată în **Tablelul 5**. Este făcută o distincție între IC nou instalată, IC tranzitorie și IC cronică. IC nou instalată așa cum îi spune și numele se referă la prima prezentare. IC tranzitorie se referă la IC simptomatică pentru o perioadă limitată de timp, deși tratamentul pe termen îndelungat poate fi indicat. Exemple ar fi pacienții cu miocardită la care recuperarea este aproape completă, pacienții cu infarct de miocard (IM) care necesită diuretice în unitatea de terapie intensivă coronariană, dar la care tratamentul pe termen lung nu este necesar, sau IC tranzitorie produsă de ischemie și rezolvată prin revascularizare. Agravarea IC pe un fond de IC cronică (decompensarea) este de departe cea mai

obișnuită formă de IC care duce la internarea în spital, fiind responsabilă pentru 80% din cazuri. Tratamentul ar trebui individualizat în funcție de prezentarea clinică pentru care terapia specifică este indicată (ex. Edem pulmonar, urgență hipertensivă, IM acut).

Tablelul 5. Clasificarea insuficienței cardiace

• Nou apărută	Prima prezentare Acută sau cu debut lent
• Tranzitorie	Recurentă sau episodică
• Cronică	Persistentă Stabilă, agravată sau decompensată

Tablelul 6. Clasificarea insuficienței cardiace după anomaliile structurale (ACC/AHA), sau după simptome legate de capacitatea funcțională (NYHA)

Stadii ACC/AHA de insuficiență cardiacă	Clasificarea funcțională NYHA
Stadii ale insuficienței cardiace bazate pe structura și afectarea mușchiului cardiac	Severitate bazată pe simptome și activitatea fizică
Stadiul A La risc înalt pentru dezvoltarea insuficienței cardiace. Fără anomalie structurală sau funcțională identificată; fără semne sau simptome	Clasa I Fără limitare a activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce oboseală, palpitații sau dispnee
Stadiul B Boală cardiacă structurală dezvoltată care este strâns legată de posibilitatea apariției insuficienței cardiace, dar fără semne sau simptome	Clasa II Ușoară limitare a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea fizică obișnuită produce oboseală, palpitații, dispnee
Stadiul C Insuficiența cardiacă simptomatică asociată cu boală cardiacă structurală subiacentă	Clasa III Limitare marcată a activității fizice. Confortabil în repaus, dar o activitate mai mică decât cea obișnuită produce oboseală, palpitații, dispnee
Stadiul D Boală structurală cardiacă avansată și simptome marcate de insuficiență cardiacă în repaus în ciuda terapiei medicale maxime	Clasa IV Incapabil să desfășoare orice activitate fizică fără discomfort. Simptome în repaus. Dacă se desfășoară orice activitate fizică, discomfortul crește

ACC=Colegiul American de Cardiologie; AHA=Asociația Americană a Inimii. Hunt SA et al. *Circulation* 2005;112:1825-1852.

Comitetul de Criterii al Asociației Inimii din New York. Nomenclatura și Criteriile de Diagnostic al Bolilor Inimii și Marilor Vase. 9th ed. Little Brown & Co; 1994. pp 253-256.

Insuficiență cardiacă sistolică vs. diastolică

Se face frecvent o distincție între IC sistolică și diastolică^{12,13}. Distincția este pe undeva arbitrară^{14,16}. Pacienții cu IC diastolică au simptome și/sau semne de IC și o fracție de ejecție a ventriculului stâng prezervată (FEVS) >40-50%. Nu există un consens cu privire la valoarea limită pentru FE prezervată. FE reprezintă volumul bătaie împărțit la volumul telediastolic al cavității ventriculare respective și de aceea este în mare măsură determinată de volumul telediastolic al cavității ventriculare (deci de cordul dilatat). O FE sub sau peste 40% face distincția între volume telediastolice mari sau normale. Distincția a apărut pentru că în trecut cei mai mulți pacienți internați în spital pentru investigații sau intrați în trialuri clinice aveau inimi dilatate cu o FE redusă <35 sau 40%. Cei mai mulți pacienți cu IC au dovezi de disfuncție atât sistolică, cât și diastolică în repaus sau în timpul exercițiului. IC diastolică și sistolică

nu trebuie considerate ca entități separate¹⁸. Alte sin-tagme au fost folosite pentru descrierea IC diastolice, cum ar fi IC cu fracție de ejeție prezervată (ICFEP), IC cu fracție de ejeție normală (ICFEN), sau IC cu funcție sistolică prezervată (ICFSP). Am ales să folosim abrevierea ICFEP în acest document.

Alți termeni descriptivi în insuficiența cardiacă

Multe alte fraze au fost folosite pentru descrierea pacienților cu IC și care nu au semnificație etiologică. IC anterogradă și retrogradă sunt termeni vechi folosiți pentru a exprima conceptul conform căruia, perfuzia tisulară și presiunea crescută în atriu stâng pot în anumite circumstanțe, cum ar fi IC acută sau șocul cardiogen, să contribuie la fiziopatologie^{19,20}. Presarcina și postsarcina sunt termeni legați de presiunea în atriu stâng și/sau drept (adesea reflectând supraîncărcarea volemică) și munca miocardului (adesea reflectând suprasarcina de presiune și impedanța crescută). Totuși, măsurătorile acestor parametri sunt adesea imprecise. IC dreaptă sau stângă se referă la sindroame ce se prezintă predominant cu congestie a venelor sistemice sau pulmonare, ducând la semne de retenție hidrică cu edeme ale gleznelor și, respectiv, edem pulmonar. Cea mai frecventă cauză de insuficiență cardiacă dreaptă este o presiune crescută în artera pulmonară datorită insuficienței VS, ducând la hipoperfuzie a rinichiului, retenție de sare și apă și acumularea de fluide în circulația sistemică. IC cu debit cardiac crescut și scăzut se referă la observația că un număr de situații medicale specifice duc la un tablou clinic care mimează semnele și simptomele de IC. Cauze obișnuite ale condițiilor cu debit crescut, mimând IC sunt anemia, tireotoxicoza, septicemia, insuficiența hepatică, șunturile arterio-venoase, boala Paget și beri-beri. În aceste situații, anomalia primară nu este boala de inimă și starea este reversibilă cu tratament. Situațiile sunt mai bine clasificate ca IC secundară debitului circulator crescut și sunt importante pentru că sunt tratabile și ar trebui excluse când este diagnosticată IC.

IC ușoară, moderată sau severă sunt termeni folosiți pentru o descriere clinică, simptomatică, în care termenul ușoară este folosit pentru pacienți care se pot deplasa fără o limitare importantă legată de apariția simptomelor (dispnee, oboseală), severă pentru pacienți care sunt marcat simptomatici și necesită îngrijiri medicale frecvente, și moderată pentru cohorta de pacienți rămasă. Două clasificări (**Tabelul 6**) ale severității IC sunt întrebuințate frecvent. Una se bazează pe simptome și capacitatea de efort (clasificarea funcțională *New York Heart Association* NYHA^{21,22}). Clasificarea funcțională NYHA s-a dovedit a fi utilă clinic și este folosită de ru-

tină în majoritatea trialurilor clinice. Cealaltă descrie IC în stadii bazate pe afectarea structurală și simptome. Toți pacienții cu IC francă sunt în stadiul C și D⁷.

Epidemiologie

Multe date sunt cunoscute despre epidemiologia IC²³⁻²⁷. ESC reprezintă țări cu o populație de >900 milioane de locuitori, și sunt cel puțin 15 milioane de pacienți cu IC în aceste 51 de țări. Prevalența disfuncției ventriculare asimptomatice este similară, astfel încât IC sau disfuncția ventriculară asimptomatică este prezentă la ~4% din populație. Prevalența IC este între 2 și 3% și crește brusc la ~75 de ani, astfel încât prevalența la persoanele între 70 și 80 de ani este între 10 și 20%. La grupurile de vârstă mai tânără IC este mai frecventă la bărbați deoarece cea mai frecventă cauză, boala cardiacă ischemică, apare la decade mai timpurii. La vârstnici, prevalența este egală între sexe.

Prevalența generală a IC este în creștere datorită îmbătrânirii populației, succesului în prelungirea supraviețuirii pacienților care au suferit evenimente coronariene, și succesului în amânarea evenimentelor coronariene datorită prevenției eficiente la cei cu risc înalt sau la cei care au supraviețuit deja unui prim eveniment (prevenție secundară)^{28,29}. În unele țări mortalitatea ajustată la vârstă legată de IC este în scădere, în parte datorită tratamentului modern^{28,30-32}. Vârsta medie a pacienților cu IC în comunitate în țările în curs de dezvoltare este 75 de ani. ICFEP este mai frecventă la vârstnici, femei, și la cei cu hipertensiune sau diabet. IC este cauza a 5% din internările de urgență în spital, este responsabilă de 10 % din paturile ocupate și este răspunzătoare de ~2% din cheltuielile naționale de sănătate, în special datorită costurilor spitalizărilor³³. Subestimarea substanțială a prevalenței IC se datorează preferinței clinicienilor pentru diagnostice etiologice (ex. stenoza aortică) sau diagnosticul unei comorbidiități majore (ex. diabet).

Perspectiva este în general întunecată, deși unii pacienți pot trăi mulți ani^{23,29,34,35}. În general 50% dintre pacienți sunt decedați la 4 ani. Patruzeci la sută dintre pacienții internați cu IC sunt decedați sau reinternați până într-un an. Studiile arată că acuratețea diagnosticului de IC doar prin mijloace clinice este adesea inadecvată, mai ales la femei, vârstnici și obezi^{36,37}. ICFEP (FE >45-50%) este prezentă la o jumătate dintre pacienții cu IC. Prognosticul în studiile mai recente s-a dovedit a fi în cele din urmă similar cu cel al IC sistolice^{38,39}.

Etiologia insuficienței cardiace

Există doar un număr limitat de modalități prin care funcția inimii poate fi afectată. Cele mai obișnuite cau-

ze de deteriorare funcțională a inimii sunt lezarea sau pierderea de țesut cardiac, ischemia acută sau cronică, creșterea rezistenței vasculare în cadrul hipertensiunii, sau dezvoltarea unei tahiaritmii cum ar fi fibrilația atrială (FA). Boala cardiacă ischemică este de departe cea mai frecventă cauză de afectare miocardică, fiind cauza declanșatoare la ~70% dintre pacienții cu IC^{38,40}. Valvulopatiile sunt responsabile de 10% și cardiomiopatiile de încă 10% (Tabelul 7).

Tabelul 7. Cauze obișnuite de insuficiență cardiacă datorată afectării mușchiului cardiac (boli miocardice)

Boală cardiacă ischemică	Multe manifestări
Hipertensiune	Adesea asociată cu hipertrofie de ventricul stâng și fracție de ejeție preservată
Cardiomiopatii*	Familiale/genetice sau non-familiale/non-genetice (incluzând dobândite ex miocardite) Hipertrofică (CMH), dilatativă(CMD), restrictivă(CMR), aritmogenă de ventricul drept (CAVD), neclasificate
Droguri	α- blocante, antagoniști de calciu, antiaritmice, agenți citotoxici
Toxine	Alcool, medicație, cocaină, urme de elemente (mercur, cobalt, arsenic)
Endocrine	Diabet zaharat, hipo/hipertiroidism, sindrom Cushing, insuficiența adrenală, exces de hormon de creștere, feocromocitom
Nutrițional	Deficiență de tiamină, seleniu, carnitină. Obezitate, cașexie
Infiltrative	Sarcoidoză, amiloidoză, hemocromatoză, boală de țesut conjunctiv
Altele	Boala Chagas, infecția HIV, cardiomiopatia peripartum, insuficiența renală terminală

*Vezi textul pentru detalii

O cardiomiopatie este o afectare miocardică în care mușchiul cardiac este structural și funcțional anormal, [în absența bolii cardiace ischemice (BCI), hipertensiunii, bolii valvulare sau bolii cardiace congenitale], suficientă pentru a cauza anomalia miocardică observată⁴¹.

O clasificare a cardiomiopatiilor a fost recent publicată de Grupul de Lucru pentru Boli Miocardice și Pericardice al ESC⁴¹. Asociația Americană a Inimii a emis o declarație științifică⁴². Amândouă țin cont de progresele mari realizate recent în înțelegerea originii genetice și a biologiei cardiomiopatiilor. Propunerea europeană a fost ghidată de semnificația noii clasificări pentru practica clinică de zi cu zi și menține fenotipurile morfofuncționale definite anterior, care sunt mai departe subdivizate în forme familiale/genetice și non-familiale/non-genetice. Clasificarea europeană a abandonat vechea diferențiere între cardiomiopatii „primare” și „secundare” și nu include canalopatiile ionice între cardiomiopatii.

Diagnosticul insuficienței cardiace

În 1933 Sir Thomas Lewis scria în tratatul său de boli cardiace că „lucrul esențial în medicina cardiovasculară este recunoșterea insuficienței cardiace în stadiile precoce”⁴².

Simpome și semne de insuficiență cardiacă

Simpptomele și semnele de IC sunt cheia detectării precoce, deoarece ele îi fac pe pacienți să caute îngrijire medicală. Luarea unei bune anamneze și examenul fizic atent sunt îndemânări esențiale de a fi stăpânite (Tabelul 8). Dispneea, oboseala și fatigabilitatea sunt simptomele caracteristice, dar evidențierea și evaluarea acestor simptome, în special la vârstnici, necesită experiență și îndemânare⁴⁴⁻⁴⁶. Semnele clinice de IC (Tabelul 9) trebuie evaluate în cadrul unei examinări clinice atente, incluzând observația, palparea și auscultația⁴⁷⁻⁵¹. Ca și simptomele, semnele de IC pot fi greu de interpretat, nu doar la pacienții vârstnici, dar și la obezi. Suspiciunea clinică de IC trebuie deci să fie confirmată de teste mai obiective, direcționate în mod special spre evaluarea funcției cardiace.

Tabelul 8. Aspecte cheie ale istoricului clinic la pacienții cu insuficiență cardiacă

Simptome	Dificultate în respirație Fatigabilitate Angină, palpitații, sincopă	(Ortopnee, dispnee, paroxistică nocturnă) (oboseală, extenuare)
Evenimente cardiovasculare	Boală cardiacă ischemică Infarct miocardic Intervențional Alte chirurgii Stroke sau boală vasculară periferică Boală sau disfuncție valvulară	Tromboliză PCI CABG
Profilul de risc	Istoric familial, fumat, hiperlipidemie, hipertensiune, diabet	
Răspuns la tratamentul curent sau anterior		

Tabelul 9. Aspecte cheie ale examinării clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă

Aspect	Stare de alertă, status nutrițional, greutate
Puls	Frecvență, ritm și caracter
Tensiune arterială	Sistolice, diastolice, presiunea pulsului
Încărcare volemică	Presiune venoasă jugulară Edeme periferice (glezne și sacrum) hepatomegalie, ascită
Plămâni	Frecvență respiratorie Raluri Revărsat pleural
Cord	Deplasarea apexului Ritm de galop, zgomot trei cardiac Suflu sugerând disfuncție valvulară

Algoritm pentru diagnosticul insuficienței cardiace

Un algoritm pentru diagnosticul IC și al disfuncției VS este prezentat în Figura 1. Diagnosticul de IC nu este de ajuns singur. Investigațiile adecvate sunt necesare pentru a stabili cauza IC, deoarece tratamentul general al IC este același pentru cei mai mulți pacienți, unele etiologii necesită tratamente specifice și pot fi corectate.

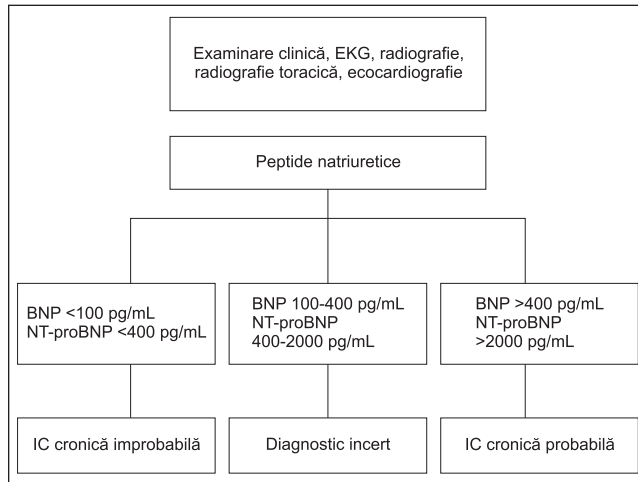


Figura 1. Schemă pentru diagnosticul IC prin peptidele natriuretice la pacienții fără tratament și cu simptome sugestive de IC.

Cauzele simptomelor în insuficiența cardiacă

Originea simptomelor în IC nu este pe deplin înțeleasă⁵²⁻⁵⁵. Creșterea presiunii capilare pulmonare este fără îndoială responsabilă de edemul pulmonar și dispnee în contextul IC acute cu evidență de supraîncărcare de fluide. Din contră, studii efectuate în timpul exercițiului la pacienți cu IC cronică demonstrează doar o slabă legătură între presiunea capilară și performanța fizică. IC este o afecțiune care în cele din urmă duce la determinări patologice în toate organele corpului. Oboseala și fatigabilitatea sunt simptome frecvent relatate, dar sunt nespecifice, cu multiple cauze. Pierderea masei și a forței mușchilor scheletici este o manifestare tardivă^{55,56}. Semnalele de la mușchii scheletici sunt adesea interpretate de către creier ca dispnee sau oboseală. Acest lucru poate explica de ce răspunsul la tratament poate fi lent la pacienții cu IC, deoarece calitatea mușchilor scheletici trebuie refăcută. Variații ale gradului regurgitării mitrale sau disritmii tranzitorii, obișnuite în IC, vor exacerba de asemenea dispneea.

Simptomele și severitatea insuficienței cardiace

Există o relație slabă între simptome și severitatea disfuncției cardiace. Simptomele sunt legate mai strâns de prognostic dacă persistă după terapie, și pot fi folosite pentru a clasifica severitatea IC și pentru a monitoriza efectele terapiei. Totuși, doar simptomele nu trebuie să ghideze titrarea optimă a inhibitorilor neuro-hormonali cum ar fi inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), β -blocante și antagoniștii de aldosteron, deoarece aceste medicamente influențează mortalitatea într-o manieră care nu e legată îndeaproape

de simptome. Pacienții ar trebui titrați până la dozele optime tolerate.

Severitatea insuficienței cardiace este cel mai frecvent clasificată folosind clasificarea funcțională NYHA. O clasificare mai recentă se bazează atât pe structura cordului, cât și pe simptome. În contextul IM sunt folosite alte două clasificări ale severității IC, clasificările Killip⁵⁷ și Forrester⁵⁸ (Tabelul 10).

Tabelul 10. Două clasificări ale severității insuficienței cardiace în contextul infarctului miocardic acut

Clasificare Killip		Clasificare Forrester
Creată să ofere o estimare clinică a severității afectării circulației în tratamentul infarctului miocardic acut		Creată să descrie statusul clinic și hemodinamic în infarctul miocardic acut
Stadiul I	Fără insuficiență cardiacă Fără semne clinice de decompensare cardiacă	1. Perfuzie și presiune capilară pulmonară blocată normală (PCPB – estimare a presiunii din atriu stâng)
Stadiul II	Insuficiență cardiacă Criteriile diagnostice includ raluri, galop Z3 și hipertensiune venoasă pulmonară Congestie pulmonară cu raluri umede în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare	2. Perfuzie slabă și PCPB scăzută (hipovolemic) 3. Perfuzie aproape normală și PCPB crescută (edem pulmonar)
Stadiul III	Insuficiență cardiacă severă Edem pulmonar franc cu raluri pe toată suprafața câmpurilor pulmonare	4. Perfuzie scăzută și PCPB crescută (șoc cardiogen)
Stadiul IV	Șoc cardiogen Semnele includ hipotensiune (TAS <90 mmHg) și evidență de vasoconstricție periferică cum ar fi oliguria cianoza și transpirația	

Kilip T., 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-464. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and haemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137-145.

TEHNICI DIAGNOSTICE

Teste diagnostice în insuficiența cardiacă

Mai multe teste diagnostice sunt folosite de rutină pentru a confirma sau exclude diagnosticul de IC (Tabelul 11). Testele diagnostice sunt de obicei cel mai sensibile pentru decelarea pacienților cu IC și FE redusă. Constatările diagnostice sunt adeseori mai puțin pronunțate la pacienții cu IC/FE. Ecocardiografia este cea mai utilă metodă pentru evaluarea disfuncției sistolice și diastolice.

Următoarele investigații sunt considerate potrivite pentru pacienții cu IC. Totuși, recomandările reprezintă în mare măsură un consens al opiniilor experților, fără evidențe documentate adecvat. Se aplică nivelul de evidență C, dacă nu este altfel precizat.

Electrocardiograma

O electrocardiogramă (ECG) trebuie efectuată la fiecare pacient cu suspiciune de insuficiență cardiacă.

Tabelul 11. Evaluări diagnostice care susțin prezența insuficienței cardiace

Evaluare	Diagnosticul insuficienței cardiace	
	Susține dacă prezent	Se opune dacă normal sau absent
Simptome compatibile	++	++
Semne compatibile	++	+
Disfuncție cardiacă la ecocardiografie	+++	+++
Răspuns al simptomelor sau semnelor la terapie	+++	++
EKG		
Normal		++
Anormal	++	+
Disritmie	+++	+
Laborator		
BNP/NT-proBNP crescute	+++	+
BNP/NT-proBNP scăzute sau normale	+	+++
Hiponatremie	+	+
Disfuncție renală	+	+
Creștere ușoară a troponinei	+	+
Radiografie toracică		
Congestie pulmonară	+++	+
Capacitate de exercițiu redusă	+++	++
Teste pulmonare funcționale anormale	+	+
Hemodinamică anormală în repaus	+++	++

+ = importanță mică; ++ = importanță intermediară; +++ = importanță mare

Tabelul 12. Anomaliile EKG obișnuite în insuficiența cardiacă

Anomalie	Cauze	Implicații clinice
Tahicardie sinusală	IC decompensată, anemie, febră, hipertiroidism	Evaluare clinică Investigații de laborator
Bradycardie sinusală	α-blocadă, digoxin Antiariitmice Hipotiroidism Boală de nod sinusal	Evaluarea terapiei medicamentoase Investigații de laborator
Tahicardie atrială/ flutter/fibrilație	Hipertiroidism, infecție, boala valvei mitrale IC decompensată, infarct	Încetinirea conducerii AV, conversie medicală, electroconversie, ablație cu cateterul, anticoagulare
Aritmie ventriculară	Ischemie, infarct, cardiomiopatie, miocardită, hipokaliemie, hipomagneziemie Supradozaj digitalic	Investigații de laborator Test de efort, studii de perfuzie, angiografie coronariană, test electrofiziologic, ICD
Ischemie/infarct	Boală cardiacă ischemică	Eco, troponine, angiografie coronariană, revascularizare
Undă Q	Infarct, cardiomiopatie hipertrofică BRS, preexcitație	Eco, angiografie coronariană
Hipertrofie VS	Hipertensiune, boala valvei aortice, cardiomiopatie hipertrofică	Eco/Doppler
Bloc AV	Infarct, toxicitate medicamentoasă, miocardită, sarcoidoză, boala Lyme	Evaluarea terapiei medicale, pacemaker, boală sistemică
Microvoltaj	Obezitate, emfizem, revărsat pericardic, amiloidoză	Eco, radiografie toracică
Durata QRS >120 ms și morfologie de tip BRS	Dissincronie electrică și mecanică	Eco CRT-P, CRT-D

Modificările electrocardiografice sunt obișnuite la pacienții suspecți ca având IC (Tabelul 12). Un ECG anormal are o valoare predictivă scăzută pentru pre-

zența IC. Dacă ECG-ul este perfect normal, IC, în special cu disfuncție sistolică, este improbabilă (<10%).

Radiografia toracică

Radiografia toracică este o componentă esențială în conturarea diagnosticului în insuficiența cardiacă. Ea permite aprecierea congestiei pulmonare și poate arăta cauze importante pulmonare și toracice de dispnee.

Radiografia toracică (în două incidente) este utilă pentru detecția cardiomegaliei, congestiei pulmonare și acumulării de lichid pleural, și poate arăta prezența bolii pulmonare sau infecției care a cauzat sau a contribuit la dispnee (Tabelul 13). În afara congestiei, constatările sunt predictive pentru IC doar în contextul semnelor și simptomelor tipice. Cardiomegalia poate fi absentă nu doar în IC acută, dar și în cea cronică.

Tabelul 13. Anomaliile obișnuite ale radiografiei toracice în insuficiența cardiacă

Anomalie	Cauze	Implicații clinice
Cardiomegalie	VS, VD, atri dilatate Revărsat pericardic	Eco/doppler
Hipertrofie ventriculară	Hipertensiune, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică	Eco/doppler
Aspect pulmonar normal	Congestie pulmonară improbabilă	Reconsideră diagnosticul (dacă netratat) Boală pulmonară gravă improbabilă
Congestie venoasă pulmonară	Presiune de umplere VS crescută	Insuficiență cardiacă stângă confirmată
Edem interstițial	Presiune de umplere VS crescută	Insuficiență cardiacă stângă confirmată
Revărsat pleural	Presiune de umplere crescută IC probabilă dacă bilateral Infecție pulmonară, chirurgie sau revărsat malign	Dacă abundent a se avea în vedere etiologia non-cardiacă Dacă abundent, a se avea în vedere centre diagnostice sau terapeutice
Linii Kerley B	Presiune limfatică crescută	Stenoză mitrală sau IC cronică
Câmpuri pulmonare hipertransparente	Emfizem sau embolism pulmonar	CT spiral, spirometrie, Eco
Infecție pulmonară	Pneumonia poate fi secundară congestiei pulmonare	Tratează atât infecția cât și IC
Infiltrat pulmonar	Boală sistemică	Plan diagnostic

Teste de laborator

O evaluare diagnostică de rutină a pacienților cu IC suspectată include o hemoleucogramă completă (hemoglobină, leucocite, plachete), electroliți serici, creatinina serică, rata de filtrare glomerulară (RFG), glicemia, testele funcționale hepatice și sumarul de urină. Teste adiționale trebuie luate în calcul în funcție de tabloul clinic (Tabelul 14). Anomaliile hematologice sau electrolitice marcate sunt neobișnuite în IC ușoară sau moderată netratată, deși o anemie ușoară, hiponatremie, hiperkaliemie, și funcție renală redusă sunt obișnuite, în special la pacienții tratați cu diuretice și terapie cu IECA/BRA/antagoniști de aldosteron. Monitorizarea de laborator adecvată este esențială în timpul

inițierii, titrării și etapelor de urmărire la pacienții care primesc terapie medicamentoasă pentru IC.

Tablelul 14. Anomalii obișnuite ale testelor de laborator în insuficiența cardiacă

Anomalie	Cauze	Implicații clinice
Creatinină serică crescută (>150 μmol/L)	Boală renală IECA/BRA, blocadă aldosteronică	Calcularea RFG (rata filtrării glomerulare) A se avea în vedere reducerea IECA/BRA sau a dozei de blocant de aldosteron
Anemie (<13g/dl bărbați, <12g/dl femei)	IC cronică, hemodiluție, pierdere sau utilizare deficitară a fierului, insuficiență renală, boală cronică	Plan diagnostic A se avea în vedere tratamentul
Hiponatremie (<135 mmol/L)	IC cronică, hemodiluție, eliberare AVP, diuretice	A se avea în vedere restricția de apă, reducerea dozajului de diuretice Ultrafiltrare, antagonist de vasopresină
Hipernatremie (>150 mmol/L)	Hiperglicemie Deshidratare	Evaluarea aportului de apă Plan diagnostic
Hipokaliemia (<3,5 mmol/L)	Diuretice, hiperaldosteronism secundar	Risc de aritmie A se avea în vedere supliment de potasiu, IECA/BRA, blocante de aldosteron
Hiperkaliemie (>5,5 mmol/L)	Insuficiența renală, supliment de potasiu, blocante de sistem renină-angiotensină-aldosteron	Stop tratament care economisește potasiu (IECA/BRA, blocante de aldosteron) Evaluarea funcție renale și pH Risc de bradicardie
Hiperglicemie (>6,5 mmol/L)	Diabet, rezistență la insulină	Evaluarea hidratării, tratarea intoleranței la glucoză
Hiperuricemie (>500 μmol/L)	Tratament diuretic, gută, malignitate	Allopurinol Reducerea dozei diuretice
BNP >400 pg/mL, NT-pro-BNP >2000 pg/mL	Stres parietal ventricular crescut	IC probabilă Indicație de eco A se avea în vedere tratament
BNP <100 pg/mL, NT-pro-BNP <400 pg/mL	Stres parietal normal	Reevaluare diagnostic IC improbabilă în lipsa tratamentului
Albumină crescută (>45g/L)	Deshidratare, mielom	Rehidratare
Albumină scăzută (<30 g/L)	Nutriție deficitară, pierdere renală	Plan diagnostic
Creștere de transaminaze	Disfuncție hepatică Insuficiență cardiacă dreaptă Toxicitate medicamentoasă	Plan diagnostic Congestie hepatică Reconsiderarea terapiei
Troponine crescute	Necroză miocitară Ischemie prelungită, severă IC, miocardită, sepsis, insuficiența renală, embolie pulmonară	Evaluarea gradului de creștere (creștere ușoară obișnuită în IC severă) Angiografie coronariană Evaluare pentru revascularizare
Teste tiroidiene anormale	Hiper/hipotiroidism Amiodaronă	Tratarea disfuncției tiroidiene
Sumar de urină	Proteinurie, glicozurie, bacteriemie	Plan diagnostic A se exclude infecția
INR >2,5	Supradozaj anticoagulant Congestie hepatică	Evaluarea dozajului anticoagulant Aprecierea funcției hepatice Aprecierea dozei anticoagulante
PCR >10 mg/L, Leucocitoză neutrofilică	Infecție, inflamație	Plan diagnostic

Peptidele natriuretice

Concentrația plasmatică a peptidelor natriuretice reprezintă un biomarker util în diagnosticul IC și în managementul pacienților cu IC cronică confirmată. Exis-

tă dovezi în favoarea folosirii lor pentru diagnosticarea, stadializarea și luarea deciziilor de internare/extrenare și identificarea pacienților la risc pentru evenimente clinice. Dovezile pentru folosirea lor pentru monitorizarea și ajustarea terapiei medicamentoase sunt mai puțin clar stabilite. O concentrație normală la un pacient netratat are o mare valoare predictivă negativă și face ca IC să fie o cauză improbabilă a simptomelor. Acest lucru poate avea un rol important în asistența primară. Niveluri crescute ale peptidelor natriuretice în ciuda tratamentului optim arată un prognostic prost.

Măsurarea peptidului natriuretic tip B (BNP) și N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) au fost introduse ca instrumente de diagnostic⁵⁹ și management⁶⁰ al IC (Figura 1). Ele cresc ca răspuns la creșterea stresului peretelui miocardic. De obicei nivelurile mai scăzute se găsesc la pacienții cu funcție sistolică VS prezervată. Nu există o valoare cut-off recunoscută pentru niciunul dintre cele două peptide natriuretice dozate în mod obișnuit pentru diagnosticul IC în departamentul de urgență. Datorită perioadei de înjumătățire relativ lungă a peptidelor natriuretice, schimbări abrupte ale presiunii de umplere VS pot să nu fie reflectate de modificări rapide ale peptidelor. Alte condiții diferite de IC asociate cu valori crescute ale peptidului natriuretic sunt: hipertrofia VS, tahicardia, încărcarea ventriculară dreaptă, ischemia miocardică, hipoxemia, disfuncția renală, vârsta avansată, ciroza hepatică, sepsis-ul și infecția. Obezitatea și tratamentul pot scădea nivelurile peptidului natriuretic. Peptidele natriuretice pot fi de asemenea utile în aprecierea prognosticului înainte de externarea din spital și în monitorizarea eficienței terapiei IC^{61,62}.

Troponinele

Troponina I sau T trebuie dozată la pacienții cu IC suspectată când tabloul clinic sugerează un sindrom coronarian acut (SCA). O creștere a troponinelor cardiace indică necroza miocitelor și, dacă este indicat, posibilitatea revascularizării trebuie avută în vedere și efectuat un plan diagnostic adecvat. O creștere a troponinei poate apare și în miocardita acută. Creșteri ușoare ale troponinelor sunt frecvent întâlnite în IC severă sau în timpul episoadelor de decompensare IC la pacienți fără dovezi de ischemie miocardică datorată SCA și în situații cum ar fi sepsis-ul. Un nivel crescut al troponinei reprezintă un marker de prognostic puternic în IC, mai ales în prezența unor peptide natriuretice crescute⁶³.

Markeri neurohormonali

IC este însoțită de o creștere a altor diferiți markeri neurohormonali (norepinefrină, renină, aldosteron,

endotelină, arginin vasopresină). Deși utilă în cercetare, evaluarea activării neuroendocrine nu este necesară pentru scopuri diagnostice sau prognostice la fiecare pacient în parte.

Ecocardiografia

Termenul ecocardiografie este folosit referitor la toate tehnicile de imagistică cardiacă legate de ultrasunete, incluzând Doppler continuu și pulsant, Doppler color și imagistica prin Doppler tisular (TDI). Confirmarea prin ecocardiografie a diagnosticului de insuficiență cardiacă și/sau disfuncție cardiacă este obligatorie și trebuie efectuată la scurt timp după suspiciunea diagnostică de IC. Ecocardiografia este larg disponibilă, rapidă, non-invazivă și sigură și oferă informații extinse despre anatomia cardiacă (volum, geometrie, mase) mișcarea pereților și funcția valvulară. Investigația oferă informații esențiale despre etiologia IC. În general, un diagnostic de IC trebuie să includă o ecocardiogramă.

Tabelul 15. Anomalii ecocardiografice obișnuite în insuficiența cardiacă

Măsurătoare	Anomalie	Implicații clinice
Fracție de ejeție VS	Redusă (<45-50%)	Disfuncție sistolică
Funcție VS, globală și regională	Akinezie, hipokinezie, diskinezie	Infarct miocardic/ischemie Cardiomiopatie, miocardită
Diametru tele-diastolic	Crescut (>55-60 mm)	Supraîncărcare volemică IC probabilă
Diametru tele-sistolic	Crescut (>45 mm)	Supraîncărcare volemică IC probabilă
Fracția de scurtare	Redusă (<25%)	Disfuncție sistolică
Dimensiunea atrului stâng	Crescută (>40 mm)	Presiuni de umplere crescute Disfuncție de valvă mitrală Fibrilație atrială
Grosimea ventriculului stâng	Hipertrofie (>11-12 mm)	Hipertensiune, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică
Structura și funcția valvulară	Stenoză sau regurgitare valvulară (în special stenoza aortică și insuficiența mitrală)	Poate fi cauza primară a IC sau o complicație Aprecierea gradientului și a fracției de regurgitare Aprecierea consecințelor hemodinamice A se avea în vedere chirurgia
Proflul fluxului diastolic mitral	Anomalii ale pattern-ului de umplere diastolic precoce și tardiv	Indică disfuncția diastolică și sugerează mecanismul
Velocitatea maximă de regurgitare tricuspidiană	Crescută (>3 m/sec)	Presiune sistolică ventricul drept crescută Suspectarea hipertensiunii pulmonare
Pericard	Revărsat, hemopericard, îngroșare	A se avea în vedere tamponadă, uremie, malignitate, boală sistemică, pericardită acută sau cronică, pericardită constrictivă
Integrala viteză-timp în tractul de ejeție aortic	Redusă (<15 cm)	Volum bătaie scăzut
Vena cavă inferioară	Dilatată. Flux retrograd	Presiune atrială dreaptă crescută Disfuncție ventriculară dreaptă Congestie hepatică

Cea mai practică măsurătoare a funcției ventriculare pentru diferențierea pacienților cu disfuncție sistolică

și a pacienților cu funcție sistolică prezervată este FEVS (normal >45-50%). Acest cut-off este într-un fel arbitrar. FEVS nu este sinonimă cu indicele de contractilitate pentru că este strâns dependentă de volume, pre-sarcină, postsarcină, frecvență cardiacă și funcția valvulară. Volumul bătaie poate fi menținut prin dilatare cardiacă și volume crescute. **Tabelele 15 și 16** arată cele mai frecvente anomalii ecocardiografice și Doppler în IC.

Aprecierea funcției diastolice a ventriculului stâng

Aprecierea funcției diastolice folosind evaluarea pattern-ului de umplere ventriculară este importantă pentru detectarea anomaliilor de funcție diastolică sau de umplere la pacienții cu IC. Acestea pot fi anomalia funcțională predominantă a cordului, astfel îndeplinind a treia componentă necesară pentru diagnosticul de insuficiență cardiacă. Acest lucru este mai ales adevărat la pacienții simptomatici cu FEVS prezervată. Un consens recent al Asociației de Insuficiență Cardiacă s-a concentrat pe evaluarea disfuncției diastolice la ICFEP⁶⁴.

Tabelul 16. Indicatori ecocardiografici Doppler și umplerea ventriculară

Indicator Doppler	Pattern	Consecință
Raportul undelor E/A	Restrictiv (>2, timp de decelerare scurt <115-150 ms)	Presiuni de umplere crescute Supraîncărcare de volum
	Relaxare întârziată (<1)	Presiuni de umplere normale Complianță scăzută
	Normal (>1)	Neconcludent deoarece poate fi pseudo-normal
E/Ea	Crescut (>15) Redus (<8) Intermediar (8-15)	Presiuni de umplere mari Presiuni de umplere scăzute Neconcludent
Durata (A mitral – Apulm)	>30 ms	Presiuni de umplere normale
	<30 ms	Presiuni de umplere mari
Unda S pulmonară	>unda D	Presiuni de umplere scăzute
Vp	<45 cm/s	Relaxare întârziată
E/Vp	>2,5 <2	Presiuni de umplere mari Presiuni de umplere scăzute
Manevra Valsalva	Schimbarea pattern-ului de umplere pseudo normal în normal	Demascarea presiunii crescute de umplere în contextul disfuncției sistolice și diastolice

Sunt trei tipuri de umplere anormală recunoscute convențional la pacienții în ritm sinusal.

1. Un model de relaxare miocardică „alterată” cu o scădere a vitezei maxime a undei E transmitrale, cu o creștere compensatorie a vitezei atrial-indusă (A), și, astfel, o scădere a raportului E/A, poate fi întâlnit într-un stadiu precoce a disfuncției diastolice; este frecvent întâlnit în hipertensiune și la subiecții vârstnici normali, și este în general asociat cu presiuni de umplere VS normale sau scăzute.

2. La pacienții cu presiune atrială crescută (complanță VS scăzută, supraîncărcare volemică, insuficiență mitrală), poate fi un pattern de „umplere restrictivă”, cu o viteză maximă a undei E crescută, un timp de decelerare a undei E scurt și un raport E/A marcat crescut.
3. La pacienți cu un pattern intermediar între relaxare alterată și umplere restrictivă, raportul E/A și timpul de decelerare poate fi normal, și poate fi întâlnit așa numitul „pattern de umplere pseudo-normalizat”. Acest pattern poate fi diferențiat de cel normal prin analiza altor variabile Doppler cum ar fi fluxul venos pulmonar sau TDI al mișcării planului mitral.

Ecocardiografia Doppler permite estimarea presiunii arteriale pulmonare sistolice.

Acest parametru provine din calcularea presiunii ventriculare drepte estimată pe baza vitezei maxime a jetului de regurgitare tricuspidiană prezent la majoritatea subiecților. Permite de asemenea o apreciere a volumului bătaie și a debitului cardiac prin măsurarea integralei viteză-timp (VTI) a fluxului aortic.

Evaluarea insuficienței cardiace cu fracție de ejecție prezervată (ICFEP)

Ecocardiografia joacă un rol major în confirmarea diagnosticului de ICFEP. Diagnosticul de ICFEP cere să fie satisfăcute trei condiții:

1. Prezența semnelor și/sau simptomelor de IC cronică
2. Prezența unei funcții sistolice VS normale sau doar ușor alterată (FEVS \geq 45-50%).
3. Dovada disfuncției diastolice (relaxare VS anormală sau rigiditate diastolică).

Ecocardiografia transesofagiană

Ecocardiografia transesofagiană (ETE) este recomandată la pacienții care au o fereastră transtoracică inadecvată (obezitate, pacienți ventilați), la pacienții valvulari complicați (în special aortic, mitral și valve mecanice), la suspiciunea de endocardită, la bolile cardiace congenitale, sau pentru a exclude un tromb în urechișua atriului stâng la pacienții cu FA.

Ecocardiografia de stres

Ecocardiografia de stres (dobutamină sau exercițiu) este folosită pentru a detecta disfuncția ventriculară provocată de ischemie și pentru a evalua viabilitatea miocardică în prezența hipokineziei sau akineziei marcate. Poate fi de asemenea utilă în identificarea stunning-ului miocardic sau a miocardului hibernant, și în

legarea simptomelor de IC de anomalii valvulare. La pacienții cu IC, eco de stres poate avea o specificitate și sensibilitate mai mici datorită dilatării de VS sau prezenței blocului de ramură.

Teste imagistice non-invasive adiționale

La pacienții la care ecocardiografia de repaus nu a oferit informații adecvate și la pacienții suspecți de BCI, imagistica non-invasivă ulterioară poate include imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (RMC), CT cardiac sau imagistica cu radionuclizi.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (RMC)

RMC este o tehnică imagistică noninvasivă, foarte exactă, reproductibilă pentru aprecierea volumelor ventriculare stâng și drept, funcției globale, mișcării regionale a pereților, grosimii miocardice, maselor și tumorilor miocardice, valvelor cardiace, defectelor congenitale și afecțiunii pericardice^{65,66}. A devenit standard de aur de precizie și reproductibilitate pentru evaluarea volumelor, maselor și mișcării pereților. Folosirea agenților de contrast paramagnetici cum ar fi gadolinium poate aduce dovada inflamației, infiltrării și cicatricei la pacienții cu infarct, miocardită, pericardită, cardiomiopatii, boli infiltrative și de depozit. Limitările includ costul, disponibilitatea, pacienții cu disritmie și dispozitive implantabile și intoleranța pacienților.

Explorarea CT

La pacienții cu IC diagnosticul noninvasiv al anoto-miei coronariene poate fi valoros și ajută în luarea deciziilor privind angiografia coronariană. Angiografia CT poate fi considerată la pacienții cu probabilitate pretest scăzută sau intermediară pentru BCI și un test de efort sau imagistic de stres echivoc⁶⁶. Demonstrarea aterosclerozei la examenul CT confirmă BCI dar nu implică în mod necesar ischemia.

Ventriculografia radionuclidică

Ventriculografia radionuclidică este recunoscută ca o metodă cu acuratețe relativă de determinare a FEVS și, de cele mai multe ori realizată în contextul scintigrafiei miocardice de perfuzie, furnizând informații privind viabilitate și ischemie. Are o valoare limitată în evaluarea volumelor sau indicilor mai subtili ai funcției sistolice sau distolice.

Teste funcționale pulmonare

Măsurătorile funcției pulmonare au o valoare limitată în diagnosticul IC. Totuși, aceste teste sunt utile pentru demonstrarea sau excluderea cauzelor respiratorii de dispnee și evaluarea contribuției potențiale a

bolii pulmonare la dispneea pacientului. Spirometria de rutină evaluează extinderea bolii obstructive a căilor aeriene. Prezența congestiei pulmonare poate influența rezultatul testelor. Gazele sanguine sunt normale în IC cronică bine compensată. O reducere a saturației arteriale a oxigenului trebuie să conducă la căutarea altor diagnostice.

Testul de efort

Testul de efort este util pentru evaluarea obiectivă a capacității de efort și a simptomelor de efort, cum ar fi dispneea și fatigabilitatea. Testul de mers 6 minute este o metodă simplă, reproductibilă, disponibilă, la care se recurge frecvent pentru evaluarea capacității de efort submaximale și a răspunsului la tratament. Un test de efort maximal normal la un pacient care nu primește tratament exclude diagnosticul de IC simptomatică. Poate fi utilizat un test de efort la bicicletă sau la covor rulant, cu un protocol modificat pentru IC, cu creșterea progresivă a efortului. Este de preferat analiza schimburilor gazoase în timpul efortului deoarece furnizează măsurători înalt reproductibile ale limitării la efort și face diferențierea între cauzele cardiace sau respiratorii de dispnee, evaluând eficiența ventilatorie și având rol prognostic. Consumul maxim de oxigen (VO_2 maxim) și pragul anaerob sunt indicatori utili pentru capacitatea funcțională a pacientului, iar VO_2 maxim și panta VE/VCO_2 (răspunsul ventilator la efort) reprezintă variabile majore de prognostic. Raportul maxim de schimburi gazoase este un index util pentru gradul de anaerobioză obținut. Există totuși o corelație slabă între capacitatea de efort, FE și majoritatea măsurătorilor hemodinamice în repaus.

Monitorizarea ambulatorie ECG (Holter)

Monitorizarea ECG ambulatorie este valoroasă pentru evaluarea pacienților cu simptome sugestive pentru aritmii (ex. palpitații sau sincopă) și în monitorizarea controlului frecvenței ventriculare la pacienții cu FA. Poate detecta și cuantifica natura, frecvența și durata aritmiilor atriale și ventriculare, precum și episoadele de ischemie silențioasă, care pot cauza sau exacerba simptomele IC. Episoade de tahicardie ventriculară nesustenută (TV) simptomatice sunt frecvente în IC și se asociază cu un prognostic prost.

Cateterismul cardiac

Cateterismul cardiac nu este necesar pentru diagnosticul de rutină și tratamentul pacienților cu IC. Investițiile invazive sunt frecvent indicate pentru elucidarea etiologiei, pentru obținerea informațiilor privind prognosticul și, dacă este considerată revascularizarea.

Angiografia coronariană

Angiografia coronariană trebuie luată în considerare la pacienții cu IC și istoric de angină de efort sau suspiciune de disfuncție VS ischemică, după stop cardiac și la cei cu profil de risc crescut pentru boală coronariană, și poate fi necesară de urgență la pacienții selectați cu IC severă (șoc sau edem pulmonar acut) și la pacienții care nu răspund adecvat la tratament. De asemenea, angiografia coronariană și ventriculografia VS sunt indicate la pacienții cu IC refractară de etiologie necunoscută și la pacienții cu semne de regurgitare mitrală severă sau valvulopatie aortică potențial corectabilă prin chirurgie.

Cateterismul cordului drept

Cateterismul cordului drept furnizează informații hemodinamice valoroase privind presiunile de umplere, rezistența vasculară și debitul cardiac. Rolul său în diagnosticul IC este limitat în practica zilnică. Stă la baza clasificării Forrester și este metoda cu acuratețea cea mai mare în evaluarea hemodinamicii la pacienții refractari la tratament, înaintea transplantului cardiac, sau în cercetarea clinică care evaluează diverse intervenții.

Monitorizarea variabilelor hemodinamice prin intermediul unui cateter arterial pulmonar (CAP) poate fi considerată la pacienții spitalizați cu șoc cardiogen/noncardiogen sau pentru monitorizarea tratamentului la pacienții cu IC severă care nu răspund la măsurile obișnuite. Totuși, utilizarea CAP nu s-a dovedit a îmbunătăți evoluția.

Biopsia endomiocardică

Boliile miocardice specifice pot fi diagnosticate prin biopsie endomiocardică (BEM). Decizia clinică trebuie luată pe baza studiilor caz-control disponibile și opinia experților. O declarație recent publicată a AHA/ACC/ESC privind indicațiile BEM⁶⁷ sugerează că procedura trebuie considerată la pacienții cu IC acută sau fulminantă de etiologie necunoscută care se deteriorează rapid, cu aritmii ventriculare și/sau bloc AV, sau la pacienții care nu răspund la terapia convențională a IC. BEM poate fi considerată la pacienții cu IC cronică și suspiciune de proces infiltrativ, cum ar fi amiloidoza, sarcoidoza, hemocromatoza, ca și în miocardita eozinofilică și cardiomiopatia restrictivă de etiologie necunoscută.

Prognosticul

Determinarea prognosticului în IC este complexă. Etiologii diverse, vârsta, comorbidități frecvente, variații ale progresiei și evoluția individuală variabilă

(moartea subită versus deces prin IC progresivă) trebuie luate în considerare. Impactul tratamentelor specifice asupra prognosticului la un anumit pacient cu IC este deseori dificil de prezis. Variabilele cel mai frecvent citate ca predictorii independenți de prognostic sunt raportate în **Tabelul 17**.

Tabelul 17. Condiții asociate cu prognostic sever în insuficiența cardiacă

Demografice	Clinice	Electrofiziologice	Funcționale/de efort	Laborator	Imagistică
Vârsta avansată*	Hipotensiune*	Tahicardie Unde Q	Capacitate redusă, consum maxim VO2 max redus*	Creșterea marcată a BNP /NTproBNP*	FEVS scăzută*
Etiologie ischemică* Moartea subită resuscitată*	Clasa funcțională NYHA III-IV* Istoric de spitalizări pentru IC*	QRS larg* Hipertrofie VS Aritmii ventriculare complexe*		Hiponatremie* Creșterea troponinei* Creșterea biomarkerilor, activare neurohormonală*	
Complianța redusă	Tahicardie	Reducerea variabilității frecvenței cardiace Fibrilația atrială	Distanță mică la testul de mers 6 min	Creșterea creatininei /BUN	Creșterea volumelor VS
Disfuncție renală	Raluri pulmonare	Alternanța undei T	Creșterea pantei VE/ VCO2	Creșterea bilirubinei Anemie	Index cardiac scăzut
Diabet	Stenoza aortică		Respirație periodică	Creșterea acidului uric	Presiuni de umplere VS crescute
Anemie	Scăderea indexului de masă corporală				Pattern restrictiv de umplere mitrală, hipertensiune pulmonară
BPCO	Tulburări de respirație în somn				Alterarea funcției ventriculului drept
Depresie					

* = predictorii puternici

MANAGEMENTUL NON-FARMACOLOGIC

Autoîngrijirea

- Autoîngrijirea este o parte a tratamentului IC și poate avea un impact semnificativ asupra simptomelor, capacității funcționale, a stării de bine, a morbidității și a prognosticului. Autoîngrijirea poate fi definită prin acțiuni ce au ca scop menținerea stabilității fizice, evitarea obiceiurilor ce pot agrava condiția clinică și detectarea precoce a simptomelor de agravare⁶⁸.
- Sfaturi importante de autoîngrijire în insuficiența cardiacă sunt prezentate în **Tabelul 18**.

- Se recomandă ca personalul medical să ofere o educație și consiliere completă în insuficiența cardiacă.

Pagina web heartfailurematters.org reprezintă o modalitate furnizată de Asociația de Insuficiență Cardiacă (*Heart Failure Association*) a ESC care permite pacienților, rudelor acestora și personalului care îi îngrijește să obțină informații utile și practice într-un format ușor de înțeles.

Următoarele opțiuni de management sunt considerate adecvate la pacienții cu IC simptomatică. Recomandările reprezintă în mare parte opinia experților fără dovezi clar documentate.

Tabelul 18. Subiecte esențiale în educația pacientului și comportamente adecvate de autoîngrijire

Subiecte educaționale	Tehnici și comportamente de autoîngrijire
Definiția și etiologia insuficienței cardiace Simptome și semne de insuficiență cardiacă	Înțelegerea cauzei de insuficiență cardiacă și de ce apar simptomele Monitorizarea și recunoașterea semnelor și simptomelor Înregistrarea zilnică a greutății și recunoașterea creșterii rapide în greutate Cunoașterea modului și momentului notificării furnizorului de servicii medicale Utilizarea unui tratament diuretic flexibil atunci când este necesar
Tratament farmacologic	Înțelegerea indicațiilor, dozelor și efectelor medicamentelor Recunoașterea efectelor secundare comune ale fiecărui medicament prescris
Modificarea factorilor de risc	Înțelegerea importanței renunțării la fumat Monitorizarea tensiunii arteriale la hipertensivi Menținerea unui control glicemic bun la diabetici Evitarea obezității
Recomandări privind dieta	Restricția de sodiu atunci când este prescrisă Evitarea aportului lichidian excesiv Aport modest de alcool Monitorizarea și prevenirea malnutriției
Recomandări privind efortul	Asigurarea în legătură cu activitatea fizică Înțelegerea beneficiilor efortului Efectuarea de antrenament fizic regulat
Activitatea sexuală	Asigurarea în legătură cu activitatea sexuală și discutarea problemelor cu personalul specializat Înțelegerea problemelor sexuale specifice și diferite strategii de rezolvare
Imunizarea	Imunizarea împotriva infecțiilor precum gripa și boala pneumococică
Tulburări de somn și respiratorii	Cunoașterea măsurilor preventive precum scăderea în greutate a obezilor, încetarea fumatului și abținerea la alcool Cunoașterea opțiunilor terapeutice atunci când acestea există
Complianța	Înțelegerea importanței respectării recomandărilor terapeutice și menținerea motivației de a urmări planul terapeutic
Aspecte psiho-sociale	Cunoașterea faptului că simptomele depresive și disfuncția cognitivă sunt comune la pacienții cu insuficiență cardiacă și importanța suportului social Cunoașterea opțiunilor terapeutice atunci când acestea există
Prognostic	Cunoașterea factorilor prognostici importanți și luarea unor decizii realiste Suport psiho-social dacă este necesar

Aderența la tratament

Dovezi majore

O aderență bună s-a dovedit a scădea morbiditatea și mortalitatea și a îmbunătăți starea de bine⁶⁹. Datele din literatură sugerează că doar 20-60% din pacienții cu IC aderă la tratamentul farmacologic și non-farmacologic prescris^{70,71}. Date din *Euro-Heart Failure Survey* demonstrează că o proporție mare din pacienți fie înțeleg greșit, fie au probleme în a-și aminti că au primit recomandări privind autoîngrijirea, cum ar fi instrucțiuni asupra medicației sau dietei⁷².

- O relație strânsă între personalul medical și pacienți, ca și suportul social suficient al unei rețele sociale active s-a dovedit a îmbunătăți aderența la tratament. Este recomandat ca membrii familiei să fie invitați să participe la programele educaționale și decizia privind tratamentul și îngrijirea⁷³.
- Pacienții trebuie să aibă cunoștințe adecvate despre tratamentul medical, în special asupra efectelor, reacțiilor adverse și, despre modul de administrare și modificare a dozelor medicației. Aceasta poate fi o problemă pentru pacienții cu disfuncție cognitivă⁷⁴.
- Pacienții trebuie să fie conștienți că efectele benefice ale terapiei pot întârzia și să nu aibă așteptări nerealiste privind răspunsul inițial la tratament. Trebuie explicat că efectele adverse sunt frecvent tranzitorii și poate dura luni de zile până la creșterea dozelor și evaluarea efectelor complete ale medicamentului.
- Sunt recomandate intervențiile pentru îmbunătățirea aderenței, ele fiind stabilite de furnizorul de servicii medicale.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

Recunoașterea simptomelor

Simptomele deteriorării în IC pot varia considerabil^{75,76}.

Pacienții și/sau furnizorii de servicii medicale trebuie să învețe să recunoască simptomele deteriorării și să ia măsuri adecvate, cum ar fi creșterea dozei de diuretic prescris și/sau să contacteze personalul medical.

- Dozele flexibile de diuretic bazate pe simptomatologie și echilibrul lichidian trebuie recomandate în limite prestabilite, după instrucțiuni detaliate și educare.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

Monitorizarea greutății

Creșterea în greutate se asociază frecvent cu agravarea IC și retenția de fluide⁷⁶. Pacienții trebuie să știe că deteriorarea poate apărea și fără creșterea în greutate⁷⁷.

- Pacienții trebuie să se cântărească singuri în mod regulat pentru monitorizarea modificărilor de greutate, preferabil în cadrul rutinei zilnice. În cazul creșterii neașteptate în greutate cu >2 kg în 3 zile, pacienții își pot crește doza de diuretic și trebuie să alerteze echipa medicală. Riscurile depleției de volum prin utilizarea excesivă de diuretic trebuie explicate.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

Dieta și nutriția

Aportul de sodiu

Restricția de sodiu este recomandată la pacienții cu IC simptomatică pentru prevenirea retenției de lichide. Deși nu există ghiduri specifice, aportul excesiv de sare trebuie evitat. Pacienții trebuie educați privind conținutul de sare din alimentele obișnuite.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență C

Aportul de lichide

Restricția de lichide la 1,5-2 l/zi poate fi considerată la pacienții cu simptome severe de IC, în special cu hiponatremie. Restricția de lichide de rutină la toți pacienții cu simptome ușoare până la moderate nu pare să confere beneficiu clinic⁷⁸.

Clasa de recomandare IIb, nivel de evidență C

Alcoolul

Alcoolul poate avea un efect inotrop negativ și se poate asocia cu creșteri ale tensiunii arteriale (TA) și cu risc de aritmii. Utilizarea excesivă poate fi dăunătoare.

- Aportul de alcool trebuie limitat la 10-20 g/zi (1-2 pahare de vin/zi).

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență C

- Pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie indusă de alcool trebuie să se abțină complet de la consumul de alcool⁷⁹.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

Reducerea greutății

Reducerea greutății la persoanele obeze cu IC [index de masă corporală (IMC) >30kg/m²] trebuie luată în considerare pentru a preveni progresia IC, ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea stării de bine.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență C

În IC moderată și severă reducerea greutății nu trebuie recomandată de rutină, deoarece scăderea ponde-

rală neintenționată și anorexia sunt probleme obișnuite.

Scăderea ponderală neintenționată

Malnutriția clinică și subclinică sunt frecvente la pacienții cu IC severă. Fiziopatologia cașexiei cardiace în insuficiența cardiacă este complexă și incomplet elucidată, dar alterarea metabolismului, aportul alimentar insuficient, scăderea absorbției nutriționale, congestia intestinală și mecanismele inflamatorii reprezintă factori importanți. Cașexia cardiacă este un predictor important al supraviețuirii reduse⁸⁰.

- Dacă scăderea ponderală în ultimele 6 luni este >6% din greutatea stabilă anterioară în lipsa evidențelor de retenție de lichide, pacientul este definit ca fiind cașectic⁸¹. Statusul nutrițional al pacientului trebuie evaluat cu atenție.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

Fumatul

Fumatul este un factor de risc cunoscut pentru bolile cardiovasculare. Niciun studiu prospectiv nu a evaluat efectele întreruperii fumatului la pacienții cu IC. Studii observaționale susțin relația dintre întreruperea fumatului și reducerea morbidității și mortalității^{82,83}.

- Se recomandă ca pacienții să primească suport și sfaturi și să fie motivați să întrerupă fumatul.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

Imunizarea

- Vaccinarea pneumococică și vaccinarea anuală antigripală trebuie considerate la pacienții cu IC simptomatică în lipsa contraindicațiilor⁸⁴.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență C

Activitatea și antrenamentul fizic

Sedentarismul este frevent la pacienții cu IC simptomatică și contribuie la progresia acesteia⁸⁵. Antrenamentul fizic de rezistență sau anduranță efectuat în mod regulat, inițial supervizat optimizează controlul autonom prin creșterea tonusului vagal și reducerea activării simpatică, îmbunătățind tonusul muscular, capacitatea vasodilatatorie și disfuncția endotelială și scăzând stressul oxidativ. Câteva recenzii și metaanalize a unor studii mici au arătat reducerea mortalității și a spitalizărilor prin condiționare fizică, comparativ cu îngrijirea obișnuită singură, și îmbunătățește toleranța la efort și calitatea vieții⁸⁶⁻⁹⁰. Programele de reabilitare cardiacă după un eveniment cardiovascular sau un episod de decompensare reprezintă o opțiune de tratament eficientă pentru pacienții cu IC.

- Activitatea fizică zilnică, moderată și regulată este recomandată la toți pacienții cu insuficiență cardiacă.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență B

- Antrenamentul fizic este recomandat, dacă este disponibil, la toți pacienții stabili cu IC cronică. Nu există evidențe că antrenamentul fizic trebuie limitat în cazul unor subgrupe particulare de pacienți cu IC (etiologie, clasa NYHA, FEVS sau medicație). Programele de antrenament fizic par să aibă efecte similare fie că sunt efectuate în spital sau la domiciliu.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență A

Activitatea sexuală

Problemele sexuale legate de bolile cardiovasculare, tratamentul medical (β -blocante) sau factori psihologici ca fatigabilitatea și depresia sunt comune la pacienții cu IC. Există dovezi limitate privind influența activității sexuale asupra statusului clinic al pacientului cu simptomatologie ușoară sau moderată. S-a raportat o ușoară creștere a riscului de decompensare declanșată de activitatea sexuală la pacienții cu clasa NYHA III-IV. Simptomele cardiovasculare, cum ar fi dispneea, palpitațiile sau angina în timpul activității sexuale apar rar la pacienții care nu prezintă asemenea simptome la un nivel moderat de efort⁹¹.

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze nitroglicerina sublingual, ca profilaxie a dispneei sau durerii toracice în timpul activității sexuale.

- Inhibitorii 5 fosfodiesterazei (PDE5) (ex. sildenafil) reduc presiunea pulmonară, dar nu se recomandă în mod curent la pacienții cu IC avansată. Aceștia nu trebuie utilizați niciodată în combinație cu nitrați.

Clasa de recomandare III, nivel de evidență B

- Consilierea individualizată se recomandă atât pentru pacienții de sex masculin și feminin, cât și pentru partenerii lor.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

Sarcina și contracepția

- Sarcina poate agrava IC prin creșterea volumului sanguin și a debitului cardiac, cât și prin creșterea substanțială a lichidului extravascular. Important, multe medicamente utilizate în tratamentul IC sunt contraindicate în timpul sarcinii.
- Riscul unei sarcini este considerat mai mare comparativ cu cel al utilizării contraceptivelor. Se recomandă ca femeile cu insuficiență cardiacă

să discute cu medicul metodele contraceptive și sarcina planificată, pentru a lua o decizie informată, bazată pe evaluarea riscurilor potențiale.

Călătoriile

Altitudinile înalte (>1500 m) și călătoriile spre destinații foarte calde și umede trebuie descurajate la pacienții simptomatici. Planificarea unei călătorii trebuie discutată cu echipa de IC. Ca o regulă, călătoriile aeriene sunt preferate călătoriilor lungi cu alte mijloace de transport.

Tulburările somnului

Pacienții cu IC simptomatică au frecvent tulburări respiratorii în somn (apnee în somn centrală sau obstructivă). Aceste condiții se pot asocia cu morbiditate și mortalitate crescute⁹².

Scăderea ponderală la persoanele cu obezitate severă, întreruperea fumatului și abținerea la consumul de alcool pot reduce riscul și sunt recomandate.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

- Tratamentul de ventilație continuă cu presiune pozitivă (CPAP) trebuie considerat în apneea obstructivă în somn documentată prin polisonnografie⁹³.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență C

Depresia și tulburările de dispoziție

Prevalența depresiei semnificative clinic s-a dovedit a fi de până la 20% la pacienții cu IC și poate fi mult mai mare la pacienții investigați prin metode mai sensibile sau la pacienții cu IC mai avansată. Depresia se asociază cu creșterea morbidității și mortalității⁹⁴.

- Există dovezi limitate privind metodele de screening și evaluare, cât și eficacitatea intervențiilor psihologice și farmacologice la pacienții cu IC. Totuși, screening-ul depresiei și inițierea tratamentului adecvat trebuie considerate la pacienții cu simptome sugestive.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență C

Prognosticul

Deși dificil de discutat, este important ca pacientul să înțeleagă factorii importanți de prognostic. Recunoașterea impactului tratamentului asupra prognosticului poate motiva pacienții să adere la recomandările terapeutice. O discuție deschisă cu familia poate ajuta în luarea deciziilor realiste și informate cu privire la tratament și planuri viitoare.

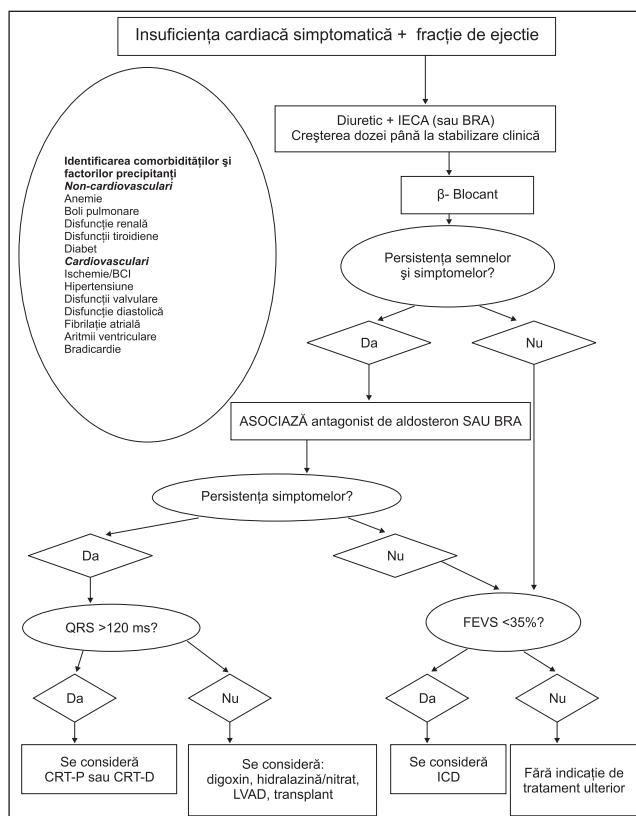


Figura 2. Algoritm de tratament pentru pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și fracție de ejecție redusă.

TRATAMENT FARMACOLOGIC

Obiective în managementul insuficienței cardiace

Scopul diagnosticului și tratamentului IC nu este diferit de cel al altor afecțiuni medicale, și anume, de a reduce mortalitatea și morbiditatea (Tabelul 19). Întrucât mortalitatea anuală a IC este atât de mare, în studiile clinice accentul s-a pus în mod particular pe aceste obiective finale. Totuși, pentru mulți pacienți, în special vârstnici, capacitatea de a duce o viață independentă, lipsa simptomelor în exces și evitarea spitalizării sunt ținte care ocazional pot fi echivalente cu dorința de a maximiza durata vieții. Prevenirea bolii cardiace sau a progresiei sale rămân o parte esențială a managementului. Multe studii clinice randomizate în IC au evaluat pacienți cu disfuncție sistolică bazată pe o FE <35-40%. Acesta este un prag relativ arbitrar și dovezile sunt limitate în populația cu IC simptomatică și FE între 40 și 50%.

Figura 2 furnizează o strategie de tratament pentru utilizarea medicamentelor și dispozitivelor la pacienții cu IC simptomatică și disfuncție sistolică. Este esențială detectarea și considerarea tratamentului comorbidităților comune cardiovasculare și non-cardiovasculare.

Tablel 19. Obiectivele tratamentului în insuficiența cardiacă cronică

1. Prognosticul	Reducerea mortalității
2. Morbiditatea	Ameliorarea simptomelor și semnelor Îmbunătățirea calității vieții Eliminarea edemelor și a retenției de lichide Creșterea capacității de efort Reducerea fatigabilității și a dispneei Reducerea spitalizărilor Asigurarea îngrijirii în stadiul final
3. Prevenția	Apariției leziunilor miocardice Progresiei leziunilor miocardice Remodelării miocardice Recurenței simptomelor și retenției de lichide Spitalizărilor

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA)

IECA trebuie utilizate la toți pacienții cu IC simptomatică și FEVS $\leq 40\%$ dacă nu sunt contraindicați sau nu sunt tolerați. Tratamentul cu un IECA îmbunătățește funcția ventriculară și starea de bine a pacientului, reduce spitalizarea pentru agravarea IC și crește supraviețuirea. La pacienții spitalizați tratamentul cu un IECA trebuie inițiat înaintea externării.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență A

Dovezi majore

Două mari SRC (studii randomizate controlate) CONSENSUS și SOLVD-T au evaluat ~2800 de pacienți cu IC simptomatică ușoară până la severă, ce au primit placebo sau enalapril^{95,96}. De asemenea, majoritatea au fost tratați cu diuretic și digoxin, dar $<10\%$ din pacienții din fiecare studiu au fost tratați cu un β -blocant. În CONSENSUS, care a înrolat pacienți cu IC severă, 53% dintre ei au fost tratați cu spironolactonă.

- Fiecare din aceste două SRC a arătat că tratamentul cu IECA a redus mortalitatea [reducerea riscului relativ (RR) 27% în CONSENSUS și 16% în SOLVD-Treatment]. În SOLVD-Treatment a fost de asemenea o reducere a RR de 26% pentru spitalizările datorate agravării IC. Aceste beneficii au fost adiționale celor obținute prin tratament convențional.
- Reducerea riscului absolut (RA) al mortalității la pacienții cu IC ușoară sau moderată (SOLVD-Treatment) a fost de 4,5%, corespunzător unui număr necesar de tratat (NNT) de 22 pentru a amâna un deces (în medie peste 41 de luni). Cifrele echivalente pentru IC severă (CONSENSUS) au fost RRA = 14,6% și, respectiv NNT = 7 (în medie peste 6 luni).

- Aceste constatări sunt susținute de o metaanaliză a unor SRC placebo-controlate, mai mici, pe termen scurt, care a arătat o reducere clară a mortalității în numai 3 luni. Aceste SRC au arătat de asemenea că IECA au ameliorat simptomatologia, toleranța la efort, calitatea vieții și capacitatea de efort⁹⁷.
- În ATLAS, 3164 de pacienți cu IC, în principal moderată până la severă au fost randomizați la o doză mică sau mare de lisinopril. A fost o reducere a RR de 15% pentru deces sau spitalizare datorată IC în grupul cu doză mare de lisinopril, comparativ cu grupul cu doză mică de lisinopril⁹⁸.
- În sprijinul utilizării IECA, stau un SRC la pacienții cu o FEVS scăzută, dar fără simptome de IC (disfuncție sistolică VS asimptomatică) și rezultatele a trei studii clinice mari randomizate, placebo-controlate (în total 5966 de pacienți), la pacienți cu IC, disfuncție sistolică VS sau amândouă, după IM acut⁹⁹. În trialul SOLVD-Prevention (care a randomizat 4228 pacienți cu disfuncție sistolică VS asimptomatică) a fost o reducere a RR cu 20% pentru deces sau spitalizare datorată IC. În studiile cu IM ce au utilizat captopril (SAVE), ramipril (AIRE) șitrandolapril (TRACE) a fost o reducere a RR de 26% pentru deces și 27% pentru deces sau spitalizare datorată IC. De asemenea, s-a dovedit că IECA reduc riscul de IM la pacienții cu sau fără IC indiferent de FEVS.
- Ocazional IECA pot cauza agravarea funcției renale, hiperpotasemie, hipotensiune simptomatică, tuse și, rar angioedem. Un IECA ar trebui utilizat doar la pacienții cu funcție renală adecvată și un nivel normal al potasiului seric⁹⁹.

Ce pacienți trebuie să primească IECA ?

Indicațiile, bazate pe caracteristicile pacienților înrolați în studii clinice:

FEVS $\leq 40\%$, indiferent de simptome.

Contraindicații

- Istoric de angioedem
- Stenoză bilaterală de arteră renală
- Concentrația potasiului seric $> 5,0$ mmol/L
- Creatinina serică > 220 μ mol/L (~2,5 mg/dL)
- Stenoză aortică severă

Cum se utilizează IECA în insuficiența cardiacă (Tablel 20)

Inițierea IECA

- Verificarea funcției renale și a electroliților serici
- Reevaluarea funcției renale și a electroliților serici după 1-2 săptămâni de la începerea tratamentului.

Creșterea dozei

- Se va crește doza după 2-4 săptămâni. Nu se va mări doza în cazul agravării semnificative a funcției renale sau a hiperpotasemiei. Reevaluarea funcției renale și a electroliților serici la 1 și 4 săptămâni de la creșterea dozei. Doza se poate crește mai rapid la pacienții spitalizați sau supravegheați îndeaproape, în funcție de toleranță.
- Obiectivul, în absența problemelor de mai sus este de atingere a dozei țintă bazată pe dovezi sau a dozei maxime tolerate (**Tabelul 20**).
- Reevaluarea funcției renale și a electroliților serici la 1, 3 și 6 luni după obținerea dozei de întreținere și ulterior la fiecare 6 luni.

Tabelul 20. Dozele medicamentelor utilizate în mod obișnuit în insuficiența cardiacă

	Doza inițială (mg)		Doza țintă (mg)	
IECA				
Captopril	6,25	de trei ori pe zi	50-100	de trei ori pe zi
Enalapril	2,5	de două ori pe zi	10-20	de două ori pe zi
Lisinopril	2,5-5,0	o dată pe zi	20-35	o dată pe zi
Ramipril	2,5	o dată pe zi	5	de două ori pe zi
Trandolapril	0,5	o dată pe zi	4	o dată pe zi
BRA				
Candesartan	4 sau 8	o dată pe zi	32	o dată pe zi
Valsartan	40	de două ori pe zi	160	de două ori pe zi
Antagonist de aldosteron				
Eplerenonă	25	o dată pe zi	50	o dată pe zi
Spirolactonă	25		25-50	o dată pe zi
α- Blocant				
Bisoprolol	1,25	o dată pe zi	10	o dată pe zi
Carvedilol	3,125	de două ori pe zi	25-50	de două ori pe zi
Metoprolol succinat	12,5/25	o dată pe zi	200	o dată pe zi
Nebivolol	1,25	o dată pe zi	10	o dată pe zi

Efecte adverse potențiale

- **Agravarea funcției renale** – o creștere a ureei (blood urea nitrogen) și creatininei este de așteptat după inițierea IECA și nu este considerată importantă clinic dacă nu este rapidă și substanțială. Se va face și evaluarea medicamentelor nefrotice ca antiinflamatoriile nesteriodiene (AINS). Dacă este necesar se va reduce doza de IECA sau se va întrerupe. O creștere a creatininei până la 50% din nivelul inițial sau până la o concentrație absolută de 265 μmol/L (~3 mg/dL), oricare din

ele este mai scăzută, este acceptabilă. Dacă creatinina crește peste 265 μmol/L (~3,0 mg/dL), dar sub 310 μmol/L (3,5 mg/dL) se înjumătățește doza de IECA și se monitorizează probele din biochimie. Dacă creatinina crește la 310 μmol/L (~3,5 mg/dL) sau peste, se oprește imediat IECA și se monitorizează atent probele din biochimie.

- **Hiperpotasemia** – se verifică utilizarea altor agenți ce produc hiperpotasemie, ex. suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu, ex. amilorid și se întrerup. Dacă potasiul crește peste 5,5 mmol/L se înjumătățește doza de IECA și se monitorizează atent biochimia. Dacă potasiul crește peste 6,0 mmol/L se întrerupe imediat IECA și se monitorizează atent biochimia.
- **Hipotensiunea simptomatică** (ex. amețeli) este obișnuită – frecvent se ameliorează cu timpul și pacienții trebuie liniștiți. Se consideră reducerea dozei de diuretic și alți agenți hipotensori (cu excepția BRA/β-blocant/antagoniști de aldosteron). Hipotensiunea asimptomatică nu necesită intervenție.
- **Tuse** – dacă IECA produc tuse supărătoare se vor înlocui cu BRA.

β-blocante

Medicația β-blocantă ar trebuie utilizată la toți pacienții cu IC simptomatică și o FEVS ≤40% în lipsa contraindicațiilor sau dacă nu este tolerat. β-Blocarea îmbunătățește funcția ventriculară și starea de bine a pacientului, reduce spitalizările pentru agravarea IC și crește supraviețuirea. Când este posibil, la pacienții spitalizați tratamentul cu un β-blocant ar trebui inițiat cu atenție înainte de externare.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență A

Dovezi majore

- S-au desfășurat mai multe SRC cu β-blocante decât cu IECA la pacienții cu IC. (100-104)
- Trei studii majore (CIBIS II, COPERNICUS și MERIT-HF) au randomizat aproape 9000 de pacienți cu IC simptomatică ușoară până la severă la placebo sau un β-blocant (bisoprolol, carvedilol sau metoprolol succinat CR). Peste 90% din pacienți se aflau sub IECA sau BRA. Majoritatea au fost tratați și cu un diuretic și mai mult de jumătate cu digoxin.
- Fiecare din aceste trei studii a arătat că tratamentul cu β-blocant a redus mortalitatea (reducerea RR ~34% în fiecare trial) și spitalizările pentru agravarea insuficienței cardiace (reducerea RR

28-36%) la ~1 an de la inițierea tratamentului. A fost de asemenea remarcată o îmbunătățire a stării de bine raportată de pacienții din COPERNICUS și MERIT-HF. Aceste beneficii au fost adiționale celor obținute prin tratamentul convențional, incluzând un IECA.

- Reducerea RA pentru mortalitate (după 1 an de tratament) la pacienții cu IC ușoară până la moderată (CIBIS 2 și MERIT-HF) a fost 4,3%, corespunzător unui NNT (timp de un an pentru a amâna un deces) de 23. Cifrele echivalente pentru IC severă (COPERNICUS) au fost reducerea RA de 7,1% și, respectiv NNT = 14.
- Aceste dovezi sunt susținute de un alt SRC placebo-controlat (SENIORS) pe 2128 de pacienți vârstnici (≥ 70 de ani), din care 36% au avut FEVS $> 35\%$. Tratamentul cu nebivolol a dus la o reducere RR de 14% a end-point-ului compozit primar de deces sau spitalizări de cauză cardiovasculară¹⁰⁵.
- Dovezile acestor studii au fost de asemenea susținute de un program mai vechi de studii cu carvedilol (studiile US carvedilol), metaanalize ale altor studii mici cu β -blocante, și un SRC placebo-controlat pe 1959 de pacienți cu o FEVS $\leq 0,40$ după IM acut, în care reducerea RR a mortalității cu carvedilol a fost de 23% pe o perioadă medie de urmărire de 1,3 ani¹⁰³.
- Un SRC mare (BEST) cu bucindolol, un β -blocant agonist parțial, nu a arătat o reducere semnificativă a mortalității, deși dovezile sale au fost în general concordante cu studiile de mai sus¹⁰⁶.
- Un alt SRC, COMET, a arătat că substanța carvedilol a crescut supraviețuirea comparativ cu metoprololul tartrat cu durată scurtă de acțiune (diferit de preparatul succinat cu durată lungă de acțiune utilizat în MERIT-HF)¹⁰⁷.
- β -Blocantele trebuie inițiate la pacienții stabili și doar cu precauție la cei recent decompensați (și inițiate doar pe parcursul spitalizării la acești pacienți). Totuși, în COPERNICUS la pacienții cu decompensări recente a fost inițiat în siguranță tratamentul cu β -blocant.
- La pacienții internați datorită agravării IC poate fi necesară reducerea dozei de β -blocant. În situațiile severe poate fi considerată întreruperea temporară. Terapia cu doze mici trebuie reinstaurată cu creșterea progresivă a dozelor atunci când condiția clinică a pacientului permite, de preferat înainte de externare.

Ce pacienți trebuie să primească β -blocant?

Indicațiile, bazate pe caracteristicile pacienților înrolați în SRC:

- FEVS $\leq 40\%$.
- Simptome ușoare până la severe (clasa funcțională NYHA II-IV); pacienții cu disfuncție sistolică VS asimptomatică după IM au de asemenea indicație de β -blocant.
- Doza optimă de IECA și/sau BRA (și antagonist de aldosteron, dacă este indicat).
- Pacienții trebuie să fie stabili clinic (ex. fără modificări recente ale dozei de diuretic). Înainte de externare, cu atenție, este posibilă inițierea la pacienții cu decompensare recentă, cu mențiunea că pacientul s-a ameliorat sub alte tratamente, că nu este dependent de agent inotrop i.v. și că poate fi observat în spital cel puțin 24 de ore după începerea tratamentului β -blocant.

Contraindicații

- Astmul bronșic [boala pulmonară cronică obstructivă (BPCO) nu este o contraindicație].
- Blocul atrioventricular de gradul doi sau trei, boala de nod sinusal (în absența cardiostimulării permanente), bradicardia sinusală (< 50 b.p.m.).

Cum se utilizează un β -blocant în insuficiența cardiacă (Tabelul 20)

Inițierea β -blocantului

- Doza inițială: bisoprolol 1,25 mg o dată pe zi, carvedilol 3,125-6,25 mg de două ori pe zi, metoprolol CR/XL 12,5-25 mg o dată pe zi sau ~~nebivolol~~ 1,25 mg o dată pe zi – sub supraveghere la pacienții din ambulator.
- β -Blocantele pot fi inițiate cu precauție înainte de externare la pacienții cu decompensare recentă.

Creșterea dozei

- Vizite la fiecare 2-4 săptămâni cu creșterea dozei de β -blocant (la unii pacienți poate fi necesară o creștere mai lentă a dozei). Nu se va crește doza la fiecare vizită în cazul simptomelor de agravare a IC, hipotensiune simptomatică (ex. amețeli) sau bradicardie excesivă (puls < 50 /min).
- Dublarea dozei de β -blocant la fiecare vizită, în absența problemelor de mai sus, până la atingerea dozei țintă bazată pe dovezi – bisoprolol 10mg o dată pe zi, carvedilol 25-50 mg de două ori pe zi, metoprolol CR/XL 200 mg o dată pe zi, sau nebivolol 10 mg o dată pe zi –sau doza maximă tolerată.

Efecte adverse potențiale

- *Hipotensiune simptomatică* – frecvent ameliorată cu timpul; se consideră reducerea dozei altor agenți hipotensivi (cu excepția IECA/BRA), ex. diuretice, nitrați. Hipotensiunea asimptomatică nu necesită intervenție.
- *Agravarea IC* – creșterea dozei de diuretic (frecvent necesară doar temporar) și continuarea β -blocantului (frecvent cu o doză mai mică) dacă este posibil.
- *Bradycardie excesivă* – înregistrare ECG (sau monitorizare ambulatorie dacă este necesar) pentru excluderea blocului atrioventricular. Dacă este administrat se consideră întreruperea glicozidului digitalic. Poate fi necesară reducerea dozei de β -blocant sau întreruperea temporară a tratamentului.

Antagoniști aldosteronici

Dacă nu este contraindicată sau nu este tolerată, adăugarea unei doze mici de antagonist de aldosteron trebuie considerată la toți pacienții cu o FEVS $\leq 35\%$ și IC simptomatică severă, ex. clasa funcțională NYHA III sau IV, în absența hiperpotasemiei și a disfuncției renale semnificative. Antagoniștii de aldosteron reduc spitalizările pentru agravarea IC și cresc supraviețuirea când se asociază la terapia existentă, incluzând un IECA. La pacienții spitalizați ce îndeplinesc aceste criterii tratamentul cu un antagonist de aldosteron trebuie inițiat înainte de externare.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență B

Dovezi majore

- Un singur SRC mare (RALES) a fost desfășurat cu antagonistul de aldosteron spironolactonă la pacienți cu IC severă¹⁰⁸.
- În RALES 1663 pacienți cu o FEVS $\leq 35\%$ și clasă funcțională NYHA III (care au fost în clasa IV în ultimele 6 luni) au fost randomizați la placebo sau spironolactonă 25-50 mg o dată pe zi, asociat la tratamentul convențional, incluzând un diuretic, IECA (95%), și digoxin (74%). În momentul desfășurării acestui studiu β -blocantele nu erau larg utilizate în tratamentul IC și doar 11% au primit β -blocant.
- Tratamentul cu spironolactonă a dus la reducerea RR pentru deces de 30% și la reducerea RR pentru spitalizări datorate agravării IC de 35% în medie la 2 ani de la inițierea tratamentului. Spironolactona a îmbunătățit de asemenea clasa NYHA. Aceste beneficii au fost adiționale celor

obținute prin tratament convențional, incluzând un IECA.

- Reducerea RA pentru mortalitate (în medie după 2 ani de tratament) la pacienții cu IC severă a fost de 11,4%, corespunzător unui NNT (timp de 2 ani pentru a amâna un deces) de 9.
- Aceste dovezi sunt susținute de un alt SRC (EPHESUS), care a înrolat 6632 de pacienți la 3-14 zile după IM acut cu o FEVS $\leq 40\%$ și IC sau diabet¹⁰⁹. Pacienții au fost randomizați la placebo sau eplerenonă 25-50 g o dată pe zi asociat la tratamentul convențional, incluzând un IECA/BRA (87%) și β -blocant (75%). Tratamentul cu eplerenonă a dus la reducerea RR pentru deces de 15%.
- Spironolactona și eplerenona pot cauza hiperpotasemie și agravarea funcției renale, care au fost rare în SRC, dar care pot apărea mai frecvent în practica zilnică, în special la vârstnici. Ambele trebuie utilizate doar la pacienți cu funcție renală adecvată și un nivel normal al potasiului seric; dacă se utilizează oricare din ele este obligatorie monitorizarea electroliților serici și a funcției renale¹¹⁰.
- De asemenea spironolactona poate produce ginecomastie la bărbați (10% în RALES comparativ cu placebo); acest efect advers fiind mai rar la eplerenonă. În afara indicației postinfarct, principala recomandare pentru eplerenonă este la bărbații cu ginecomastie produsă de spironolactonă.

Pacienții care trebuie să primească antagonist de aldosteron

Indicațiile, bazate pe SRC:

- FEVS $\leq 35\%$.
- Simptomatologie moderată până la severă (clasa funcțională NYHA III-IV).
- Doza optimă de β -blocant și IECA sau BRA (dar nu IECA și BRA).

Contraindicații

- Concentrația potasiului seric $> 5,0$ mmol/L
- Creatinina serică > 220 μ mol/L ($\sim 2,5$ mg/dl)
- Utilizarea concomitentă a diureticelor ce economisesc potasiu sau a suplimentelor de potasiu
- Combinația IECA și BRA

Cum se utilizează spironolactona (sau eplerenona) în insuficiența cardiacă (Tabelul 20)

Inițierea spironolactonei (sau eplerenonei)

- Verificarea funcției renale și a electroliților serici.

- Doza inițială: spironolactona 25 mg o dată pe zi (sau eplerenona 25 mg o dată pe zi).
- Reevaluarea funcției renale și a electroliților serici la 1 și 4 săptămâni de la începerea tratamentului.

Creșterea dozei

- Se consideră creșterea dozei după 4-8 săptămâni. Nu se crește doza dacă se agravează funcția renală sau în cazul hiperpotasemiei. Reevaluarea funcției renale și a electroliților serici la 1 și 4 săptămâni după creșterea dozei.
- În absența problemelor de mai sus, scopul este atingerea dozei țintă bazată pe dovezi – spironolactona 50 mg o dată pe zi sau eplerenona 50 mg o dată pe zi – sau doza maximă tolerată.
- Reevaluarea funcției renale și a electroliților serici la 1, 2, 3 și 6 luni după obținerea dozei de întreținere și ulterior la 6 luni.

Efecte adverse potențiale

- *Hiperpotasemia* – dacă potasiul crește $>5,5$ mmol/L se înjumătățește doza de spironolactonă (sau eplerenonă), ex. la 25 mg la 2 zile și se monitorizează atent biochimia. Dacă potasiul crește peste 6,0 mmol/L se întrerupe imediat spironolactona (sau eplerenona) și se monitorizează atent biochimia; poate fi necesar tratamentul specific al hiperpotasemiei.
- *Agravarea funcției renale* – dacă creatinina crește >220 μ mol/L ($\sim 2,5$ mg/dl) se înjumătățește doza de spironolactonă (sau eplerenonă), ex. la 25 mg la 2 zile și se monitorizează atent biochimia. Dacă creatinina crește >310 μ mol/L ($\sim 3,5$ mg/dl) se întrerupe imediat spironolactona (sau eplerenona) și se monitorizează atent biochimia; poate fi necesar tratamentul specific disfuncției renale.
- *Sensibilitatea și/sau mărirea sânilor* – înlocuirea spironolactonei cu eplerenonă.

Blocanții receptorilor de angiotensină (BRA)

Dacă nu sunt contraindicați sau nu sunt tolerați BRA se recomandă pacienților cu IC și o FEVS $\leq 40\%$ care rămân simptomatici în ciuda tratamentului optimal cu IECA și β -blocant, dacă nu primesc și antagonist de aldosteron. Tratamentul cu un BRA îmbunătățește funcția ventriculară, starea de bine a pacientului și reduce spitalizările pentru agravarea IC.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență A

Tratamentul reduce riscul de deces de cauză cardiovasculară.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență B

- Un BRA este recomandat ca o alternativă la pacienții intoleranți la un IECA. La acești pacienți un BRA reduce riscul de deces de cauză cardiovasculară sau spitalizările pentru agravarea IC. La pacienții spitalizați tratamentul cu un BRA trebuie inițiat înaintea externării.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență B

Dovezi majore

- Două SRC placebo-controlate majore (Val-HEFT și CHARM-Added) au randomizat ~ 7600 de pacienți cu IC simptomatică ușoară până la severă la placebo sau un BRA (valsartan și candesartan), asociat la un IECA (93% din pacienții din Val-HeFT și toți pacienții din CHARM-Added)^{111,112}. În plus, 35% din pacienții din Val-HeFT și 55% din CHARM-Added au fost tratați cu un β -blocant. Cinci procente din pacienții din Val-HeFT și 17% din CHARM-Added au fost tratați cu spironolactonă.
- Fiecare din aceste două trialuri a arătat că tratamentul cu BRA a redus riscul spitalizărilor pentru agravarea IC (reducerea RR 24% în Val-HeFT și 17% în CHARM-Added), dar nu pentru toate cauzele de spitalizare. A fost o reducere RR de 16% a riscului de deces de cauze cardiovasculare cu candesartan în CHARM-Added. Aceste beneficii au fost adiționale celor obținute prin tratamentul convențional, incluzând un diuretic, digoxin, un IECA și un β -blocant.
- Reducerea RA în end-point-ul primar compozit de mortalitate-morbiditate la pacienții cu IC ușoară până la moderată a fost de 4,4%, corespunzător unui NNT (în medie 41 de luni pentru a amâna 1 eveniment) de 23 în CHARM-Added. Cifrele echivalente pentru Val-HeFT au fost reducerea RA = 3,3% și, respectiv NNT = 30 (în medie 23 de luni).
- De asemenea, studiile CHARM și Val-HeFT au arătat că BRA ameliorează simptomatologia și calitatea vieții. Alte studii au arătat că acești agenți îmbunătățesc capacitatea de efort.
- CHARM-Alternative a fost un SRC placebo-controlat cu candesartan pe 2028 de pacienți cu o FEVS $\leq 40\%$, intoleranți la un IECA¹¹³. Tratamentul cu candesartan a dus la reducerea RR de deces de cauze cardiovasculare sau spitalizări pentru agravarea IC de 23% (reducerea RA = 7%, NNT = 14, cu o urmărire în medie de 34 de luni).
- Un suport adițional pentru utilizarea BRA vine din partea VALIANT¹¹⁴, un SRC în care 14 703

pacienți cu IC, sau disfuncție sistolică VS sau ambele după IM acut au fost desemnați la tratament cu captopril, valsartan sau combinația acestora. Valsartanul s-a dovedit a fi non-inferior captoprilului. Un studiu similar cu losartan (OPTIMAAL) nu a demonstrat non-inferioritatea comparativ cu captoprilul^{115,116}.

Pacienții care trebuie să primească blocant de receptor de angiotensină

Indicații, bazate pe caracteristicile pacienților înrolați în SRC:

- FEVS $\leq 40\%$ și fie
- ca o alternativă la pacienții cu simptome ușoare până la severe (clasa funcțională NYHA II-IV) care sunt intoleranți la un IECA
- sau la pacienții cu simptome persistente (clasa funcțională NYHA II-IV) în ciuda tratamentului cu un IECA și β -blocant
- BRA pot produce agravarea funcției renale, hiperpotasemie și hipotensiune simptomatică, cu o incidență similară IECA. Ei nu produc tuse.

Contraindicații

- Ca și IECA, cu excepția angioedemului
- Pacienții tratați cu un IEC și un antagonist de aldosteron
- BRA trebuie utilizat doar la pacienții cu funcție renală adecvată și o concentrație normală a potasiului seric; este obligatorie monitorizarea electroliților serici și a funcției renale, în special dacă BRA este utilizat în asociere cu un IECA.

Cum se utilizează un blocant de receptor de angiotensină în insuficiența cardiacă (Tabelul 20)

Inițierea BRA

- Verificarea funcției renale și a electroliților serici
- Doza inițială: fie candesartan 4-8 mg o dată pe zi sau valsartan 40mg de două ori pe zi
- Reevaluarea funcției renale și a electroliților serici după o săptămână de la începerea tratamentului.

Creșterea dozei

- Se consideră creșterea dozei după 2-4 săptămâni. Nu se crește doza în cazul agravării funcției renale sau a hiperpotasemiei. Reevaluarea funcției renale și a electroliților serici la 1 și 4 săptămâni după creșterea dozei.
- În absența problemelor de mai sus, scopul este atingerea dozei țintă bazată pe dovezi – candesar-

tan 32 mg o dată pe zi sau valsartan 160 mg de două ori pe zi –sau doza maximă tolerată.

- Reevaluarea funcției renale și a electroliților serici la 1, 3 și 6 luni după obținerea dozei de întreținere și, ulterior la 6 luni.

Efecte adverse potențiale

- Ca și IECA, cu excepția tusei.

Hidralazina și isosorbid dinitratul (H-ISDN)

La pacienții simptomatici cu o FEVS $\leq 40\%$ combinația H-ISDN poate fi utilizată ca o alternativă în cazul intoleranței atât la IECA, cât și la BRA. Asocierea combinației H-ISDN trebuie considerată la pacienții cu simptomatologie persistentă în ciuda tratamentului cu IECA, β -blocant și BRA sau antagonist de aldosteron. La acești pacienți tratamentul cu H-ISDN poate reduce riscul de deces.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență B

Reduce spitalizările pentru agravarea IC.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență B

Îmbunătățește funcția ventriculară și capacitatea de efort.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență A

Dovezi majore

- Sunt două SRC placebo-controlate (V-HeFT-I și A-HeFT) și un SRC activ-controlat (V-HeFT-II) cu H-ISDN¹¹⁷⁻¹¹⁹.
- În V-HeFT-I 642 de bărbați au fost randomizați la placebo, prazosin sau H-ISDN asociat unui diuretic și digoxin. Niciun pacient nu a fost tratat cu β -blocant sau IECA. Mortalitatea nu a fost diferită în grupul placebo sau cel cu prazosin. Cu H-ISDN a fost o tendință de reducere a mortalității de orice cauză pe întreaga perioadă de urmărire (în medie 2.3 ani): reducerea RR 22%; reducerea RA 5,3%; NNT = 19. H-ISDN a crescut capacitatea de efort și FEVS comparativ cu placebo.
- În A-HeFT 1050 de bărbați și femei afro-americani cu clasa NYHA III sau IV au fost randomizați la placebo sau H-ISDN, asociat unui diuretic (90%), digoxin (60%), IECA (70%), BRA (17%), β -blocant (74%) și spironolactonă (39%). Studiul a fost întrerupt prematur, după o urmărire medie de 10 luni, datorită reducerii semnificative a mortalității (reducerea RR 43%; reducerea RA 4,0%; NNT = 25). H-ISDN a redus de asemenea riscul de spitalizare pentru IC (reducerea RR 33%) și a îmbunătățit calitatea vieții.

- În V-HeFT-II 804 bărbați, majoritatea clasa NYHA II și III au fost randomizați cu enalapril sau H-ISDN, asociat unui diuretic și digoxin. Niciun pacient nu a fost tratat cu un β -blocant. A fost o tendință în grupul cu H-ISDN de creștere a mortalității de orice cauză pe întreaga perioadă de urmărire (în medie 2,5 ani): creșterea relativă a riscului de 28%.
- Cele mai frecvente efecte adverse cu H-ISDN în aceste trialuri au fost cefaleea, amețeli/hipotensiune și greață. Artralgia care să ducă la întreruperea sau reducerea dozei de H-ISDN a apărut la ~5-10% din pacienți în V-HeFT I și II și creșterea susținută a anticorpilor antinucleari (AAN) la 2-3% din pacienți (dar sindromul lupus-like a fost rar).

Pacienții care trebuie să primească hidralazină și isosorbid dinitrat

Indicațiile, bazate pe caracteristicile pacienților înrolați în SRC:

- O alternativă la IECA/BRA când ambii nu sunt tolerați
- Aducați la terapia cu IECA dacă BRA sau antagonistul de aldosteron nu este tolerat
- Evidențele sunt mai puternice la descendenții afro-americani

Contraindicații

- Hipotensiune simptomatică
- Sindrom lupic
- Insuficiență renală severă (reducerea dozelor poate fi necesară)

Cum se folosesc hidralazina și izosorbid dinitratul în insuficiența cardiacă

Inițiere

- Doza inițială: hidralazina 37,5 mg și ISDN 20 mg de 2 ori /zi

Titrare dozelor

- Se are în considerare creșterea dozei după 2-4 săptămâni. Nu se crește doza la hipotensiune simptomatică.
- Dacă este tolerată, scopul este doza țintă bazată pe evidențe - hidralazina 75 mg și ISDN 40 mg de 2 ori/zi- sau doza maximă tolerată.

Efecte adverse potențiale

- Hipotensiune simptomatică (ex. amețea)-deseori se ameliorează cu timpul; a se conside-

ra reducerea dozelor altor agenți hipotensivi (exceptând IECA/BRA/ β -blocant/antagonist de aldosteron). Hipotensiunea asimptomatică nu necesită intervenție.

- Artralgia/durerile musculare, durerea articulară sau transpirația, pericardite/pleurite, erupția sau febra- se consideră sindrom asemănător lupusului indus de medicamente; se verifică AAN, se întrerupe H-ISDN.

Digoxin

La pacienții cu IC simptomatică și FA, digoxinul poate fi folosit pentru scăderea ratei ventriculare rapide. La pacienții cu FA și FEVS $\leq 40\%$ trebuie folosit pentru controlul frecvenței cardiace în adiție la, sau înaintea β blocantului.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

La pacienții în ritm sinusal, cu IC simptomatică și FEVS $\leq 40\%$, tratamentul cu digoxin (în adiție la IECA) îmbunătățește funcția ventriculară și starea de bine a pacientului, reduce numărul internărilor pentru IC agravată, dar nu are efect pe supraviețuire.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență B

Evidențe importante

Digoxin la pacienții cu IC și fibrilație atrială

- Digoxinul este folositor pentru controlul inițial al ritmului ventricular la pacientul cu fibrilație atrială rapidă și poate fi considerat la pacienții cu IC înaintea inițierii β - blocantului.
- Pe termen lung, β -blocantul, fie singur sau în combinație cu digoxinul, este tratamentul preferat pentru controlul frecvenței (și alte beneficii a prognosticului clinic) la pacienții cu FEVS $\leq 40\%$.
- În timp ce digoxinul singur poate controla rata ventriculară în repaus (ținta < 80 bpm), frecvent nu produce controlul frecvenței în timpul efortului (frecvența cardiacă țintă $\leq 110-120$ bpm).
- La pacienții cu FEVS $> 40\%$, verapamil sau diltiazem pot fi folosite singure sau în combinație cu digoxinul pentru controlul ratei ventriculare.

Digoxin la pacienții cu IC, FEVS $\leq 40\%$ și ritm sinusal

- Un singur trial mare prospectiv randomizat TCR a fost efectuat cu digoxin la pacienții cu IC simptomatică și FEVS scăzută.
- În trialul DIG, 6800 pacienți cu FEVS $\leq 45\%$ și clasă funcțională NYHA II-IV, au fost randomizați la placebo sau digoxin (0,25 mg o dată/zi), adăugat la diuretic și IECA. Acest trial a fost

efectuat înainte ca β - blocanții să fie larg folosiți în IC.

- Tratamentul cu digoxin nu a modificat mortalitatea de orice cauză, dar a condus la reducerea RR al internărilor pentru IC agravată de 28%, în medie la 3 ani de la începerea tratamentului. RR absolut a fost 7,9%, echivalând un NNT de 13 (la 3 ani se întârzie internarea unui pacient).
- Aceste caracteristici sunt susținute de meta-analize, dar nu sunt susținute în întregime de trialul DIG unde calitatea vieții nu a fost îmbunătățită și nu au fost avantaje la pacienții cu ICFEP (insuficiență cardiacă și FE preservată).
- Digoxinul poate cauza aritmii atriale și ventriculare, în special în contextul hipokalemiei și monitorizarea seriată a electroliților serici și funcția renală sunt obligatorii.

Pacienții cu insuficiență cardiacă care trebuie să primească digoxin

Indicații bazate pe pacienții înrolați în TCR (trialuri clinice randomizate)

Fibrilație atrială

- Cu frecvența ventriculară în repaus >80 bpm, la efort >110-120 bpm

Ritm sinusal

- Disfuncție sistolică de VS (FEVS \leq 40%)
- Simptome ușoare până la severe (clasa funcțională NYHA II-IV)
- Doză optimă de IECA sau/și un BRA, β blocant și antagonist de aldosteron, dacă a fost indicat

Contraindicații

- Bloc cardiac grad doi sau trei (fără pacemaker permanent); precauție dacă a fost suspectat sindrom de sinus bolnav
- Sindroame de preexcitație
- Evidența anterioară de intoleranță la digoxin

Cum se utilizează digoxinul în insuficiența cardiacă

Inițierea digoxinului

- Doza de început: doze de încărcare a digoxinului nu sunt în general necesare la pacienții stabili în ritm sinusal. O singură doză zilnică de întreținere de 0,25 mg este frecvent utilizată la adulții cu funcție renală normală. La vârstnici și cei cu disfuncție renală, o doză redusă la 0,125 sau 0,0625 mg o dată/zi trebuie utilizată.
- Concentrația digoxinului trebuie verificată precoce în timpul terapiei cronice la cei cu funcție

renală normală. Starea de echilibru poate fi atinsă mai greu la cei cu disfuncție renală.

- Nu există dovadă că măsurarea concentrațiilor digoxinului oferă un prognostic mai bun. Concentrația serică terapeutică trebuie să fie între 0,6 și 1,2 ng/ml mai scăzută față de recomandările anterioare.
- Anumite medicamente pot crește nivelele plasmatice ale digoxinului (amiodarona, diltiazem, verapamil, anumite antibiotice, chinidina)

Efecte adverse potențiale

- Bloc sinoatrial și atrioventricular
- Aritmii atriale și ventriculare, în special în prezența hipokalemiei (anticorpi digoxin-specifici Fab trebuie considerați pentru aritmiile ventriculare cauzate de toxicitate)
- Semne de toxicitate includ: confuzie, greață, anorexie, și anomalii de percepție a culorilor.

Diuretice (Tabel 21)

Diureticele sunt recomandate la pacienții cu IC și semne clinice sau simptome de congestie.

Clasa I de recomandare, nivel de evidență B

Puncte esențiale

- Diureticele produc scăderea simptomelor și semnelor de congestie pulmonară și venoasă sistemică la pacienții cu IC¹²³.
- Diureticele produc activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron la pacienții cu simptome ușoare de IC și trebuie folosite de obicei în combinație cu IECA/BRA.
- Doza necesară trebuie ajustată la necesarul individual al pacientului și necesită monitorizare clinică atentă.
- În general, diureticul de ansă va fi necesar în IC moderată sau severă.
- Un tiazidic poate fi utilizat în combinație cu diureticele de ansă pentru edeme rezistente, dar cu atenție pentru a evita deshidratarea, hipovolemia, hiponatremia sau hipokalemia.
- Este esențial a se monitoriza nivelele potasiului, sodiului și creatininei în timpul terapiei cu diuretic.

Diuretice și IECA/BRA/antagoniști de aldosteron

- Depleția de volum și hiponatremia datorate diurezei excesive pot crește riscul hipotensiunii și disfuncției renale cu terapia IECA/BRA.

- Dacă un IECA/BRA/antagonist de aldosteron este folosit cu un diuretic, suplimentarea potasiului de obicei nu va fi necesară.
- Hiperkalemia importantă poate apare dacă diureticele economisitoare de potasiu, inclusiv antagoniști de aldosteron sunt folosite în combinație cu IECA/BRA. Diureticele economisitoare de potasiu non-antagonist de aldosteron trebuie evitate. Combinația antagonist de aldosteron și un IECA/BRA trebuie folosită numai sub urmărire atentă.

Tabelul 21. Considerații practice în tratamentul insuficienței cardiace cu diuretice de ansă

Probleme	Acțiuni sugerate
Hipokalemie/hipomagnezemie	creșterea dozei de IECA/BRA adaugare de antagonist de aldosteron suplimente de potasiu suplimente de magneziu
Hiponatremie	restricție de fluid întreruperea diureticului tiazidic sau înlocuirea cu un diuretic de ansă, dacă este posibil reducerea dozei/oprirea diureticelor de ansă dacă este posibil a se considera un antagonist de vasopresină AVP, ex. tolvaptan dacă este disponibil suport inotropiv iv. a se considera ultrafiltrarea
Hiperuricemie/gută	a se considera alopurinol pentru guta simptomatică se folosește colchicina pentru eliberarea durerii evitarea ANST
Hipovolemie/deshidratare	evaluarea statusului volemic a se considera reducerea dozajului diuretic
Răspuns insuficient sau rezistență la diuretic	se verifică complianța și aportul de fluid creșterea dozei de diuretic a se considera înlocuirea furosemidului cu bumetanid sau torasemid adăugarea antagonistului de aldosteron combinația diureticului de ansă cu tiazidic/metolazonă administrarea diureticului de ansă de două ori zilnic sau pe stomacul gol a se considera infuzia iv. pe termen scurt a diureticului de ansă
Insuficiență renală (creșterea excesivă a ureei/ BUN și/sau creatininei)	verificarea hipovolemiei/deshidratării excluderea folosirii altor agenți nefrotoksici ex. ANST, trimetoprim retragerea antagonistului de aldosteron dacă se folosesc concomitent diuretic de ansă și diuretic tiazidic, se oprește diureticul tiazidic a se considera reducerea dozei de IECA/BRA a se considera ultrafiltrarea

Cum se utilizează diureticele în insuficiența cardiacă

Inițierea terapiei diuretice

- Verificarea funcției renale și electroliților serici
- La majoritatea pacienților sunt prescrise diuretice de ansă mai curând decât tiazide datorită eficienței mai mari de inducere a diurezei și natriurezei.

Dozele diuretice (Tabelul 22)

- Se începe cu dozaj mic și crește până la îmbunătățirea clinică a simptomelor și semnelor de congestie.
- Doza trebuie ajustată, în special după restabilirea greutății corporale uscate, pentru a evita riscul disfuncției renale și deshidratării. Scopul este de a menține „greutatea uscată” cu doza cea mai mică posibilă.
- Ajustarea proprie a dozei de diuretic bazată pe cântărirea zilnică și a altor semne clinice de retenție a fluidului trebuie încurajată în îngrijirea pacientului cu IC, nespitalizat.
- Managementul rezistenței la diuretic este prezentată în Tabelul 21.

Tabelul 22. Dozele de diuretic la pacienții cu insuficiență cardiacă

Diuretice	Doza inițială (mg)		Doza zilnică (mg)	
Diuretice de ansă*				
Furosemid	20-40		40-240	
Bumetanid	0,5-1		1-5	
Torasemid	5-10		10-20	
Tiazide**				
Bendroflumetiazid	2,5		2,5-10	
Hidroclorotiazid	25		2,5-100	
Metolazonă	2,5		2,5-10	
Indapamid	2,5		2,5-5	
Diuretice ce economisesc potasiu***				
	+ IECA/BRA	- IECA/BRA	+ IECA/BRA	- IECA/BRA
Spironolactona/eplerenona	12,5-25	50	50	100-200
Amilorid	2,5	5	20	40
Triamteren	25	50	100	200

* Doza poate necesita ajustare în funcție de starea volemică/greutate; dozele excesive pot cauza disfuncție renală și ototoxicitate.

** A nu se utiliza tiazide dacă RFG < 30 mL/min, excepție când sunt prescrise sinergic cu diuretice de ansă.

*** Antagoniștii de aldosteron trebuie întotdeauna preferați celorlalte diuretice economisitoare de potasiu.

ALTE MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL COMORBIDITĂȚILOR CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Anticoagulante (antagoniști de vitamina K)

Warfarina (sau un anticoagulant oral alternativ) este recomandată la pacienții cu IC și FA permanentă, persistentă, sau paroxistică fără contraindicații de anticoagulare. Doza ajustată anticoagulantă reduce riscul complicațiilor tromboembolice inclusiv accidentul vascular cerebral.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență A

Anticoagularea este de asemenea recomandată la pacienții cu tromb intracardiac descoperit imagistic sau dovadă a embolismului sistemic.

Clasa de recomandare I, nivel de evidență C

Evidențe importante

- Evidența că anticoagulantele sunt eficiente în reducerea tromboembolismului la pacienții cu FA este sumarizată în ghidurile reunite ACC/AHA/ESC¹²⁴.
- În o serie de trialuri randomizate la pacienți cu FA, care au inclus pacienți cu IC, warfarina a redus riscul de accident vascular cerebral cu 60-70%.
- Warfarina a fost mai eficientă în reducerea riscului de accident vascular cerebral față de terapia antiplachetară și este preferată terapiei antiplachetare la pacienții cu risc înalt de accident vascular cerebral, ca cei cu IC¹²⁵.
- Nu există dovezi pentru rolul anticoagularii la alți pacienți cu IC, exceptând cei cu proteză valvulară.

Agenți antiplachetari

Evidențe importante

- Agenții antiplachetari nu sunt la fel de eficienți ca warfarina în reducerea riscului tromboembolismului la pacienții cu FA.
- În analizele combinate a două mici trialuri comparând warfarina și aspirina la pacienții cu IC, riscul spitalizării pentru insuficiența cardiacă a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aspirină comparativ cu pacienții tratați cu warfarină.
- Nu este nicio dovadă că agenții antiplachetari reduc riscul aterosclerotic la pacienții cu IC.

Inhibitorii reductazei HMG CoA (statine)

La pacienții vârstnici cu simptome de IC cronică și disfuncție sistolică cauzată de BCI, tratamentul cu statine poate fi considerat pentru reducerea spitalizării de cauză cardiovasculară.

Clasa de recomandare IIb, nivel de evidență B

Evidențe importante

- Majoritatea trialurilor cu statine au exclus pacienții cu IC. Un singur trial CORONA, a studiat special o statină la pacienții cu IC simptomatică, de etiologie ischemică, și FE redusă. Rosuvastatina nu reduce scopul primar final (moarte de cauză cardiovasculară, IM, sau accident vascular cerebral) sau mortalitatea de orice cauză. Numărul spitalizărilor de cauze cardiovasculare a fost redus semnificativ¹²⁷.

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ȘI FRAȚIE DE EJEȚIE A VENTRICULULUI STÂNG PREZERVATĂ (ICFEP)

- Niciun tratament nu s-a arătat până în prezent, să reducă convingător morbiditatea și mortalitatea la ICFEP. Diureticele au fost folosite pentru controlul sodiului și retenția de apă și ameliorarea dispneei și edemelor. Tratamentul adecvat al hipertensiunii și ischemiei miocardice este de asemenea considerat a fi important, la fel și controlul ritmului ventricular la pacienții cu FA. Două studii foarte mici (<30 pacienți fiecare) au arătat că verapamilul blocant al canalului de calciu prin limitarea ritmului cardiac poate îmbunătăți capacitatea de efort și simptomele la acești pacienți^{128,129}.
- 3023 pacienți în trialul Candesartan în Insuficiența Cardiacă: Evaluarea Reducerii Mortalității și Morbidității (CHARM – Preserved) nu a arătat o reducere semnificativă a riscului end-pointului compozit primar (moarte datorată cauzelor cardiovasculare sau internării cu IC), dar a arătat o reducere semnificativă în reducerea riscului internărilor pentru IC raportate de investigator¹³⁰. 850 pacienți în studiul Perindopril pentru Vârstnici cu Insuficiență Cardiacă Cronică (PEP-CHF), care a eșuat a arăta reducerea end-pointului compozit primar pe toată durata trialului, dar a arătat o reducere semnificativă în moartea de cauză cardiovasculară și spitalizarea pentru IC la 1 an¹³¹.

DISPOZITIVE ȘI CHIRURGIE

Proceduri de revascularizare, chirurgie valvulară și ventriculară

- Dacă simptomele de IC sunt prezente, condițiile corectabile chirurgical trebuie detectate și corectate dacă este indicat.
- BCI este cea mai frecventă cauză de IC și este prezentă la 60-70% din pacienții cu IC și FEVS scăzută^{132,133}. În ICFEP, BCI este mai puțin frecventă, dar tot poate fi detectată până la jumătate din acești pacienți³⁹. Etiologia ischemică este asociată cu un risc mai mare de mortalitate și morbiditate.

Revascularizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă

Atât by-passul aorto-coronarian (BPAC) și intervenția coronariană percutană (PCI) trebuie luate în con-

siderare la pacienții selectați cu IC și BCI. Deciziile privind alegerea metodei de revascularizare trebuie bazate pe o evaluare atentă a comorbidităților, riscului procedural, anatomia coronariană și evidența extinderii miocardului viabil în aria care va fi revascularizată, funcția VS, și prezența unei boli valvulare semnificative hemodinamic.

Evidențe importante

Nu sunt date din trialuri multicentrice care evaluează valoarea procedurilor de revascularizare pentru ameliorarea simptomelor de IC. Totuși, studiile observaționale ale unui singur centru, despre IC de etiologie ischemică sugerează că revascularizarea poate duce la ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea potențială a funcției cardiace. Trialuri clinice care evaluează efectul intervenției asupra prognosticului sunt în desfășurare¹³⁴.

Evaluarea BCI la pacienții cu insuficiență cardiacă și status arterial coronarian necunoscut

Angiografia coronariană de rutină nu este recomandată.

La pacienții cu risc scăzut pentru BCI: rezultatele evaluării noninvazive trebuie să determine indicația pentru angiografia ulterioară (ECG la efort, ecocardiografie de stres, imagine nucleară de perfuzie de stres).

Angiografia coronariană

- este recomandată la pacienții cu risc înalt pentru BCI fără contraindicații, pentru a stabili diagnosticul și strategia de tratament.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- este recomandată la pacienții cu IC și evidență de boală valvulară semnificativă.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- trebuie luată în considerare la pacienții cu IC care prezintă angină în pofida terapiei medicale optimale

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență C

Detectarea miocardului viabil

Pentru că miocardul viabil poate fi ținta revascularizării, detectarea lui trebuie luată în considerare în planul diagnostic al pacienților cu IC și BAC. Câteva modalități imagistice cu acuratețe diagnostică comparabilă pot fi considerate pentru a detecta miocardul disfuncțional dar viabil (ecocardiografia cu dobutamină, imagini nucleare prin SPECT și/sau PET, RMN cu dobutamină și/sau cu agenți de contrast, CT cu agenți de contrast)¹³⁵.

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență C

Chirurgie valvulară

- Boală cardiacă valvulară (BCV) poate fi etiologia răspunzătoare pentru IC sau un important factor agravant care necesită o abordare specifică.
- Ghidurile ESC despre managementul bolilor valvulare se aplică la majoritatea pacienților cu IC. Deși FEVS scăzută este un factor de risc important pentru mortalitate înaltă peri și postoperator, intervenția chirurgicală poate fi considerată la pacienți simptomatici cu funcție VS scăzută.
- Abordarea medicală optimă atât pentru IC cât și pentru comorbidități înaintea intervenției chirurgicale este imperativă. Intervenția chirurgicală de urgență trebuie evitată dacă este posibil.
- Recomandări specifice referitoare la intervenția chirurgicală pentru pacienții cu BCV și IC sunt dificil de oferit. Deciziile trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică și ecocardiografică cu atenție la comorbiditățile cardiovasculare și non-cardiovasculare. Deciziile privind intervenția chirurgicală pentru stenoza aortică importantă hemodinamic, regurgitare aortică sau regurgitare mitrală necesită o chibzuință atentă a motivației pacientului, vârsta biologică și profilul riscului.

Chirurgia valvei aortice

Stenoza aortică (SA)

Tratamentul medical trebuie optimizat dar fără a întârzia decizia privind intervenția chirurgicală valvulară. Vasodilatatori (IECA, BRA și nitrați) pot cauza hipotensiune importantă la pacienții cu SA severă și trebuie utilizați cu precauție.

Chirurgie

- este recomandată la pacienți eligibili cu simptome de IC și SA severă.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- este recomandată la pacienți asimptomatici cu SA severă și FEVS scăzută (<50%)

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- poate fi considerată la pacienții cu arie valvulară sever redusă și disfuncție de VS.

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență C

Regurgitare aortică (RA)

Chirurgie

- este recomandată la toți pacienții eligibili cu regurgitare aortică severă care au simptome de IC.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență B

- este recomandată la pacienți asimptomatici cu RA severă și FEVS moderat scăzută (FEVS ≤ 50%)

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență C

Evidențe importante

Funcția VS de obicei se ameliorează după chirurgie, și un studiu nerandomizat a arătat îmbunătățirea supraviețuirii comparativ cu lotul control. Pe de altă parte riscul chirurgical este mai mare la pacienții cu disfuncție VS mai avansată¹³⁶.

Chirurgia valvei mitrale.

Regurgitare mitrală (RM)

Chirurgie

- la pacienții cu IC și regurgitare mitrală severă, îmbunătățirea simptomelor a fost raportată la pacienți selecționați. Chirurgia trebuie considerată la pacienții cu RM severă oricând revascularizarea coronariană este o opțiune. Repararea chirurgicală a valvei poate reprezenta o opțiune atractivă la pacienți selecționați atent¹³⁶.

Regurgitarea mitrală organică

- la pacienții cu regurgitare mitrală organică severă datorată anormalităților structurale sau afectării valvei mitrale, dezvoltarea simptomelor de IC este o indicație puternică pentru chirurgie.

Chirurgie

- este recomandată la pacienți cu FEVS >30% (repararea valvei dacă este posibil).

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- poate fi considerată la pacienții cu RM severă și FEVS <30%, terapia medicală trebuie să fie prima alegere. Numai la pacienții care rămân refractari la tratamentul farmacologic și au un profil de risc scăzut chirurgia trebuie considerată.

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență C

- Terapia de resincronizare cardiacă (TRC) trebuie considerată la pacienți eligibili putând îmbunătăți geometria VS, disincronismul mușchilor papilari și poate reduce RM (vezi secțiunea *dispozitive și chirurgie*).

Clasa de recomandare IIa, nivel de evidență B

Regurgitarea ischemică mitrală

Chirurgie

- este recomandată la pacienții cu RM severă și FEVS >30% când BPAC este planificat.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență de C

- trebuie considerată la pacienții cu RM moderată care necesită BPAC, dacă repararea este fezabilă.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență C

Regurgitarea tricuspidiană (RT)

- RT funcțională este extrem de comună la pacienții cu IC cu dilatație biventriculară, disfuncție sistolică și hipertensiune pulmonară. Simptome de IC dreaptă cu congestie sistemică răspund slab la terapia diuretică agresivă, care poate agrava simptome ca fatigabilitate și intoleranța la efort. Chirurgia pentru RT funcțională izolată nu este indicată.

Clasă de recomandare III, nivel de evidență C

Anevrismectomia ventriculului stâng

- Anevrismectomia VS poate fi considerată la pacienți simptomatici cu anevrism mare, localizat de VS.

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență C

Cardiomioplastie

- Cardiomioplastia și ventriculectomia stângă parțială (operația Batista) nu este recomandată pentru tratamentul IC sau ca alternativă la transplantul de cord.

Clasa de recomandare III, nivel de evidență C

Restaurarea externă ventriculară

- Restaurarea externă ventriculară nu este recomandată pentru tratamentul IC.

Clasă de recomandare III, nivel de evidență C

Pacemaker

- Indicațiile convenționale pentru pacienți cu funcție VS normală se aplică și la pacienții cu IC. La pacienții cu IC și ritm sinusal, menținerea unui răspuns cronotropic normal și coordonarea contracției atriale și ventriculare cu un pacemaker DDD poate fi în mod special importantă¹³⁸.
- La pacienții cu IC și indicație concomitentă de pacing permanent (primul implant sau upgradarea unui pacemaker convențional) și simptome clasa II-IV NYHA, FEVS scăzută ≤35%, sau dilatarea VS, terapia de resincronizare cardiacă având și funcție de pacemaker (TRC-P) trebuie considerată. La acești pacienți, folosirea pacingului de ventricul drept poate fi defavorizantă și poate cauza sau crește disincronismul¹³⁸.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență C

TERAPIA DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ (TRC) (TABELUL 23)

- Terapia de RC-P este recomandată pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții în clasa III-IV NYHA care sunt simptomatici în pofida terapiei medicale optimale, și au FE redusă (FEVS $\leq 35\%$) și prelungirea QRS (interval QRS ≥ 120 ms)

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- Terapia de RC cu funcție de defibrilator (TRC-D) este recomandată pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții clasa III-IV NYHA care sunt simptomatici în pofida terapiei medicale optimale, și care au FE redusă (FEVS $\leq 35\%$) și QRS prelungit (interval QRS ≥ 120 ms)

Tabelul 23. Clasă I de recomandare pentru deviceuri la pacienți cu disfuncție sistolică de VS

DCI	
Anterior unui stop cardiac resuscitat	Clasă I Nivel A
Etiologie ischemică și > 40 zile de la IM	Clasă I Nivel A
Etiologie non-ischemică	Clasă I Nivel B
TRC	
Clasă NYHA III/IV și QRS >120 ms	Clasă I Nivel A
Pentru ameliorarea simptomelor/reducerea spitalizării	Clasă I Nivel A
Pentru reducerea mortalității	Clasă I Nivel A

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- Avantajul supraviețuirii a terapiei de RC-D vs. terapiei de RC-P nu a fost specificat adecvat. Datorită eficacității documentate a terapiei cu DCI în prevenția morții subite, folosirea dispozitivului CRT-D este de obicei preferat în practica clinică la pacienții care întrunesc criteriile de TRC inclusiv speranța de supraviețuire și status bun funcțional pentru >1 an.

Evidențe importante

- Terapia de RC este folosită pentru a sincroniza contracția interventriculară și intraventriculară la pacienții cu IC la care există dovada disincronismului electric (interval QRS ≥ 120 ms). Câteva studii observaționale unicentrice, au sugerat că una sau mai multe măsurători a disincronismului mecanic pot prezice beneficiul terapiei de RC în selecția pacienților. Deși dispozitive pentru terapie de RC au fost implantate la pacienți fără dovadă ECG de disincronism electric (interval QRS <120 ms) bazată pe evidența ecocardio-

grafică de disincronism, nu este niciun trial care să sprijine această practică¹³⁹. Trialul PROSPECT recent publicat nu susține folosirea indicilor de sincronism mecanic ecocardiografici și cei bazați pe Doppler tisular în selecția pacienților¹⁴⁰.

- Primele trialuri clinice investigând valoarea terapiei de RC în managementul pacienților cu clasa NYHA III și IV IC, FEVS redusă, și QRS larg au demonstrat că terapia de RC îmbunătățește clasa funcțională, durata efortului, și calitatea vieții¹⁴¹⁻¹⁴⁵.
- Două trialuri importante au investigat efectul terapiei de RC asupra tuturor cauzelor de mortalitate la pacienți cu IC, clasa III și IV și disincronism. În COMPANION¹⁴², terapia de RC-P și terapia de RC-D au fost asociate amândouă cu reducerea în end-pointurile primare combinate cu 20% a tuturor cauzelor de mortalitate și tuturor cauzelor de spitalizare (p <0,01). Terapia de RC-D a fost asociată cu o scădere semnificativă în mortalitatea totală (p=0,003), în timp ce scăderea mortalității asociată cu terapia de RC-P nu a fost semnificativă statistic (p=0,059). Este important să se noteze că studiul nu a fost conceput statistic pentru a evalua efectele doar pe mortalitatea totală, și nici să compare terapia de RC-P și terapia de RC-D, iar date care să compare efectul pe scăderea mortalității între terapia de RC-P vs RC-D nu sunt încă disponibile.
- În trialul CARE-HF¹⁴³, terapia de CR-P a fost asociată cu o reducere semnificativă de 37% în end-pointul compozit al mortalității totale și spitalizării pentru evenimente cardiovasculare majore (p <0,001) și de 36% în mortalitatea totală (p <0,002). O meta-analiză recentă a arătat că reducerea tuturor cauzelor de mortalitate a fost 29%¹⁴⁴. Trebuie notat că meta-analiza a eșuat să demonstreze că terapia de RC-D a îmbunătățit supraviețuirea când s-a comparat cu terapia cu defibrilator implantabil (0,82, 0,57-1,18) sau resincronizare singură (0,85, 0,60-1,22).
- Nivelele de peptide natriuretice sunt markeri importanți de risc cardiovascular crescut, terapia de RC reduce substanțial NTproBNP și reducerea NTproBNP este asociată cu un prognostic mai bun¹⁴⁵. Pacienții cu creștere marcată a NTproBNP primesc un beneficiu relativ mai mic de la terapia de RC dar, datorită riscului lor înalt, beneficiul absolut este similar.

DEFIBRILATOR CARDIAC IMPLANTABIL (DCI) (TABELUL 23)

- Terapia DCI pentru prevenția secundară este recomandată pentru supraviețuitorii fibrilației ventriculare (FV) și de asemenea pentru pacienții cu TV documentată hemodinamic instabilă și/sau TV cu sincopă, FEVS $\leq 40\%$, pe terapie medicală optimală, și cu speranță de supraviețuire cu status funcțional bun pentru >1 an.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- Terapia DCI pentru prevenție primară este recomandată pentru reducerea mortalității la pacienții cu disfuncție de VS datorată unui IM în antecedente care sunt la cel puțin 40 zile post IM, au FEVS $\leq 35\%$, în clasă funcțională NYHA II sau III, primind terapie optimă medicală, și care au speranță rezonabilă de supraviețuire cu status bun funcțional pentru >1 an.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- Terapia DCI pentru prevenție primară este recomandată pentru reducerea mortalității la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică cu FEVS $\leq 35\%$, în clasă funcțională NYHA II sau III, primind terapie optimă medicală, și care au speranță rezonabilă de supraviețuire cu status bun funcțional pentru >1 an.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență B

Evidențe importante

- Aproximativ jumătate din decese observate la pacienții cu IC sunt asociate cu moarte subită cardiacă (MSC). Reducerea proporției pacienților care mor prin un eveniment aritmic este din această cauză o parte importantă din efortul de reducere a mortalității totale în această populație.

Tratamentul substratului aritmogen în IC

Intervenția farmacologică la pacienții cu IC a fost confirmată că reduce morbiditatea și mortalitatea substanțial. O reducere a morții subite cardiace trebuie considerată o indicație importantă în planificarea strategiei de tratament la pacienții cu IC.

Prevenția secundară a stopului cardiac

Trialuri clinice la pacienții post IM care au supraviețuit unui stop cardiac au demonstrat că folosirea unui DCI este mai eficientă decât medicamentele antiaritmice în prevenția MSC¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

Meta-analize a trialurilor de prevenție primară au arătat că beneficiul supraviețuirii cu DCI este mai mare

la pacienții post IM cu funcție sistolică scăzută (FEVS $\leq 35\%$)¹⁴⁹. Niciun studiu nu s-a adresat populației cu etiologie non-ischemică care a supraviețuit unui stop cardiac.

Prevenția primară a stopului cardiac

Rezultatele trialurilor medicamentoase efectuate în 1980¹⁵⁰ și 1990¹⁵¹⁻¹⁵⁶ cu clasa I și III de antiaritmice nu au demonstrat eficiență. Trialul SCD-HeFT¹⁵⁷ a demonstrat lipsa beneficiului supraviețuirii la pacienții în clasa funcțională II și III NYHA și cu FEVS $\leq 35\%$ tratați cu amiodaronă, independent de etiologia IC.

Majoritatea trialurilor cu DCI pentru prevenția primară a MSC s-au fixat pe pacienți cu IC de etiologie ischemică¹⁵⁸⁻¹⁶² și au inclus pacienți cu FE redusă. Din nefericire trialuri diferite au utilizat limite variabile a FE ($\leq 30\%$, $\leq 35\%$ sau $\leq 40\%$). Această heterogenicitate înregistrează recomandări ușor diferite produse de variatele forțe de conducere a ghidurilor. Important, aici este o discrepanță între protocolul de includere a criteriului FE pentru trialurile randomizate și media actuală FE în studii cohortă. Cea mai puternică dovadă există pentru pacienți clasa II și III NYHA. Date pentru pacienții în clasa I NYHA sunt mai slabe.

Date disponibile despre DCI la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă non-ischemică (CMD) sunt mai limitate¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Trialul SDC –HeFT¹⁵⁷ a înrolat pacienți atât cu CMD cât și cu disfuncție ischemică de VS, și a arătat o reducere de 23% a mortalității. O meta-analiză a trialurilor înrolând numai pacienți cu CMD non-ischemice a arătat o reducere de 25% a mortalității în grupul de pacienți care au primit DCI ($p=0,003$)¹⁶⁷. Aceste date sugerează că etiologia IC poate să nu justifice o abordare diferită pentru prevenția primară a MSC. Un algoritm folositor pentru selectarea pacienților pentru terapia cu dispozitive (terapie de RC, DCI) este prezentat în **Figura 2**.

TRANSPLANTUL CARDIAC, DISPOZITIVE DE ASISTARE VENTRICULARĂ, ȘI CORDUL ARTIFICIAL

Transplant cardiac

Transplantul cardiac este un tratament acceptat pentru stadiul final al IC. Deși nu au fost desfășurate trialuri controlate, există un consens că transplantul, cu condiția aplicării criteriilor de selecție corespunzătoare, crește semnificativ supraviețuirea, capacitatea de efort, întoarcerea la muncă, și calitatea vieții comparativ cu tratamentul convențional.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

Puncte importante

Pacienții cu simptome severe de IC, cu un prognostic scăzut, și fără o formă alternativă de tratament trebuie considerați pentru transplant cardiac. Introducerea de tehnici și tratamente farmacologice mai sofisticate a modificat semnificația prognostică a variabilelor tradițional folosite pentru identificarea candidaților pentru transplant cardiac (VO_2). Pacientul trebuie bine informat, motivat, stabil emoțional, și capabil să respecte tratamentul medical intensiv.

În afara deficitului de donatori cardiaci, principala provocare pentru transplantul cardiac este prevenirea respingerii alograftului, care este responsabil pentru un procent considerabil de decese în primul an postoperator. Evoluția pe termen lung este predominant limitată de consecințele terapiei îndelungate cu imunosupresoare (infecție, hipertensiune, insuficiență renală, malignitate și BCI). Transplantul cardiac trebuie considerat la pacienți motivați în stadiul terminal de IC, simptome severe, fără comorbidități importante, și fără opțiuni de tratament. Contraindicațiile includ: abuz curent de alcool și/sau droguri, lipsa de cooperare corespunzătoare, boală mentală importantă necorespunzător controlată, cancer tratat cu remisiune și urmărire <5 ani, boală sistemică cu implicare multiorganică, infecție activă, insuficiență renală semnificativă (clearance creatinină <50 ml/min), rezistențe vasculare pulmonare mari ireversibile (6-8 unități Wood și gradient transpulmonar mediu >15 mmHg), complicații recente tromboembolice, ulcer peptic nevindecat, evidență de disfuncție hepatică semnificativă, sau alte comorbidități importante cu prognostic sever.

DISPOZITIVE DE ASISTARE A VENTRICULULUI STÂNG (DAVS) ȘI CORDUL ARTIFICIAL

Este un progres rapid în dezvoltarea tehnologiei DAVS și a inimilor artificiale. Datorită naturii populației țintă, există o documentare limitată furnizată de trialurile clinice randomizate.

Recomandările actuale reflectă aceste dovezi limitate. Din acest motiv nu există un consens privind indicațiile DAVS sau cea mai potrivită populație de pacienți. Tehnologia DAVS este probabil să sufere îmbunătățiri substanțiale în viitorul apropiat, și recomandările vor necesita revizuirea corespunzătoare^{168,169}.

- Indicațiile curente pentru DAVS și pentru inimile artificiale includ punte către transplant și îngrijirea pacienților cu miocardită acută, severă.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență C

- Deși experiența este limitată, aceste dispozitive

pot fi considerate pentru folosirea pe termen lung, când nu este planificată o procedură definitivă.

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență C

Dovezi importante

Suportul hemodinamic cu DAVS poate preveni sau reduce deteriorarea clinică și poate îmbunătăți condiția clinică a pacientului înaintea transplantului, sau reduce mortalitatea la pacienții cu miocardite acute severe. În timpul suportului pe termen lung, riscul complicațiilor incluzând infecție și embolizare, crește.

Ultrafiltrare

Ultrafiltrarea ar trebui considerată pentru reducerea surplusului de fluid (pulmonar și/sau edem periferic) la pacienți selectați și pentru corectarea hiponatremiei la pacienți simptomatici refractari la diuretice.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență B

Dovezi importante

Deși studiile mai vechi au sugerat numai un beneficiu temporar, trialuri mai recente au demonstrat efecte susținute¹⁷⁰. Cel mai adecvat criteriu de selecție nu a fost stabilit. Totuși progresul tehnologic a facilitat utilizarea ultrafiltrării și probabil va crește experiența la această populație.

Monitorizarea la distanță

Monitorizarea la distanță poate fi sumarizată ca și colectarea continuă a informației pacientului și abilitatea de a revedea această informație fără ca pacientul să fie prezent.

Colectarea acestei informații poate necesita participarea pacientului pentru măsurători ca greutate, TA, ECG, sau simptome. Mai nou dispozitive implantate oferă accesul la informație ca frecvență cardiacă, episoade de aritmie, activitate fizică, presiunea intracardiacă, sau impedanța toracică, fără nevoia de a implica activ pacientul.

Analiza continuă a acestor date poate activa mecanisme de anunțare când sunt detectate modificări relevante clinice, și astfel facilitând managementul pacientului. Deși nedovedit, monitorizarea la distanță poate scădea utilizarea îngrijirii medicale prin mai puține internări în spital pentru IC cronică, mai puține reinternări legate de insuficiența cardiacă, și un management mai eficient cu dispozitive. Trialuri în desfășurare vor evalua utilitatea clinică a acestei abordări.

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență C

ARITMII ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Ghidurile ACC/AHA/ESC pentru managementul pacienților cu aritmii¹²⁴ sunt aplicabile la pacienții cu IC. Această secțiune subliniază aspecte ale managementului care sunt în mod special relevante pentru IC.

Fibrilație atrială (Tabelul 24)

FA este cea mai frecvent întâlnită aritmie în IC. Debutul său poate duce la agravarea simptomelor, un risc crescut al complicațiilor tromboembolice, și un prognostic pe termen lung mai sever. FA poate fi clasificată ca: prim episod, paroxistică, persistentă, sau permanentă.

Tabelul 24. Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială

Recomandări generale
Factorii precipitanți și comorbiditățile trebuie identificate Tratamentul IC trebuie optimizat
Controlul ritmului
Cardioversia electrică imediată este recomandată pentru pacienții cu FA nou apărută și ischemie miocardică, hipotensiune simptomatică sau simptome de congestie pulmonară sau răspuns ventricular rapid necontrolat de tratamentele farmacologice corespunzătoare
Controlul frecvenței
Digoxin singur sau în combinație cu β -betablocant este recomandat
Prevenirea tromboembolismului
Terapia antitrombotică este recomandată, în absența contraindicațiilor Abordarea optimă trebuie să se bazeze pe stratificarea riscului: la pacienții cu cel mai înalt risc de accident vascular cerebral (accident vascular cerebral anterior, atac ischemic tranzitor (AIT), sau embolism sistemic) terapia anticoagulantă orală cu antagonist de vitamină K este recomandată

- Factorii potențiali precipitanți și comorbiditățile trebuie identificate și, dacă este posibil, corectate (ex. tulburări electrolitice, hipertiroidism, consum de alcool, boală valvulară mitrală, ischemie acută, chirurgie cardiacă, boală pulmonară acută, infecție, hipertensiune necontrolată).
- Tratamentul de fond al IC trebuie reevaluat cu grijă și optimizat.
- Managementul pacienților cu IC și FA, implică 3 obiective: controlul frecvenței, corecția tulburării de ritm; și prevenția tromboembolismului¹⁷¹.
- Majoritatea pacienților cu IC simptomatică sunt tratați cu un β -blocant, și este recomandată atenție când se adaugă un agent antiaritmie.

Următoarele recomandări sunt în special aplicabile pentru pacienții cu IC:

Controlul farmacologic al frecvenței cardiace în timpul fibrilației atriale (vezi secțiunea *Terapia farmacologică*)

- Un β -blocant sau digoxin este recomandat pentru controlul frecvenței cardiace în repaus la pacienții cu IC și disfuncție de VS.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență B

- O combinație de digoxin și un β -blocant poate fi considerată pentru controlul frecvenței cardiace în repaus și în timpul efortului.

În disfuncția sistolică de VS, digoxin este recomandat ca tratament inițial la pacienții instabili hemodinamici.

- Administrarea intravenoasă a digoxinului sau amiodaronei este recomandată pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu FA și IC, care nu au o cale accesorie.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență B

- La pacienții cu IC și FEVS prezervată, un blocant al canalelor de calciu non-dihidropiridinic (singur sau în combinație cu digoxin) trebuie considerat pentru controlul frecvenței cardiace în repaus și în timpul efortului.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență C

- Ablația nodului atrioventricular însoțită de pacing trebuie considerate pentru controlul frecvenței cardiace când alte măsuri sunt fără succes sau contraindicate.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență B

Prevenția tromboembolismului (vezi secțiunea *Terapia farmacologică*)

- Terapia antitrombotică pentru prevenirea tromboembolismului este recomandată pentru toți pacienții cu FA, dacă nu este contraindicată.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- La pacienții cu FA la risc înalt de accident vascular cerebral ca tromboembolism anterior, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, sau embolism sistemic, terapia anticoagulantă orală cronică cu antagonist de vitamina K cu un nivel al raportului internațional normalizat (INR) de 2-3, este recomandată, dacă nu este contraindicată.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- Anticoagularea este recomandată pentru pacienți >1 factor de risc moderat. Asemenea factori includ: vârsta ≥ 75 ani, hipertensiune, IC, disfuncție de VS (FEVS $\leq 35\%$), și diabet zaharat.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- La pacienți cu IC și FA care nu au factori de risc adiționali (vezi deasupra), terapia fie cu aspirină (81-325 mg zilnic) sau un antagonist de vitamina K este rezonabilă pentru prevenția primară a tromboembolismului.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență A

Controlul ritmului

Nu există dovezi clare că restaurarea și menținerea ritmului sinusal sunt superioare controlului frecvenței cardiace în reducerea morbidității și mortalității la pacienți cu FA persistentă și IC¹⁷².

- Cardioversia electrică este recomandată când frecvența ventriculară rapidă nu răspunde prompt măsurilor farmacologice corespunzătoare și în special la pacienți cu FA cauzând ischemie miocardică, hipotensiune simptomatică, sau simptome de congestie pulmonară. Factorii precipitanți trebuie detectați și tratați. ETE poate fi necesară pentru a exclude trombusul atrial.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- La pacienți care necesită cardioversie imediată datorită instabilității hemodinamice, următoarea abordare pentru prevenirea tromboembolismului este recomandată:

Dacă FA este cu durată ≥ 48 h sau de durată necunoscută, heparina în bolus iv. trebuie administrată, urmată de infuzie continuă. Heparina cu greutate moleculară mică, subcutanat, este o alternativă acceptabilă. ETE poate fi necesară.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- La pacienți cu FA și IC și/sau funcție scăzută VS, folosirea terapiei antiaritmice pentru a menține ritmul sinusal trebuie limitată la amiodaronă.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- La pacienți cu IC simptomatică și FA persistentă (fără remisie spontană), cardioversia electrică trebuie considerată, deși rata succesului său poate depinde de durata aritmiei și mărimea atriului stâng.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență C

- Administrarea de amiodaronă iv. este o opțiune rezonabilă pentru cardioversia farmacologică a FA, în special când restaurarea rapidă a ritmului sinusal nu este necesară. Pacienții trebuie anticoagulați.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență A

- Proceduri invazive bazate pe ablația cu cateter (izolarea venelor pulmonare) trebuie considerate la pacienți refractari, dar aceste proceduri nu au fost evaluate în trialuri clinice.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență C

ARITMIILE VENTRICULARE

Aritmiile ventriculare (AV) sunt frecvente la pacienții cu IC, în special la cei cu VS dilatat și FEVS redusă. Înregistrările ECG ambulatorii detectează complexe ventriculare premature la toți pacienții cu IC, și episoade de TV nesuținute, asimptomatice sunt des întâlnite. AV complexe sunt asociate cu prognostic sever.

Pe baza dovezilor existente, inclusiv Ghidurile ACC/AHA/ESC recente pentru managementul AV și morții subite¹⁶³, următoarele recomandări sunt aplicabile pentru pacienți cu IC și AV:

- Este esențial a detecta și, dacă este posibil corecta toți factorii precipitanți potențiali ai AV. Blocada neuromorală cu doze optime de β -blocanți, IECA, BRA, și/sau blocanți de aldosteron este recomandată.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- AV pot fi cauzate de ischemie miocardică în IC, și terapia agresivă este esențială. Evaluarea pentru BCI și potențiala revascularizare este recomandată la pacienții cu risc înalt.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- Folosirea profilactică, de rutină, a agenților antiaritmici la pacienți cu AV nesuținute, asimptomatice, nu este recomandată. La pacienții cu IC agenții de clasa Ic nu trebuie utilizați.

Clasă de recomandare III, nivel de evidență B

Pacienții cu insuficiență cardiacă și AV simptomatice (vezi secțiunea *Dispozitive și Chirurgie*)

- La pacienții care au supraviețuit FV sau au avut un istoric de TV instabilă hemodinamic sau TV cu sincopă, cu FEVS redusă ($<40\%$), primind tratament farmacologic optimal și cu expectativă de viață >1 an, implantarea de DCI este recomandată.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- Amiodaronă este recomandată la pacienți cu un DCI implantat, de altfel tratați optimal, care continuă să aibă AV simptomatice.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- Ablația cu cateter este recomandată ca terapie adjuvantă la pacienți cu un DCI implantat care au

TV simptomatice recurente cu șocuri frecvente, care nu sunt curabile prin reprogramarea aparatului și terapie medicamentoasă¹⁷³.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență C

- Amiodarona poate fi considerată ca o alternativă la DCI pentru a opri TV simptomatice la pacienți cu IC deja optim tratați, la care DCI nu este o alternativă.

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență C

- Amiodarona poate fi considerată la pacienți cu IC, cu DCI implantat care au TV simptomatice, recurente, cu șocuri ale DCI frecvente în pofida terapiei optimale, pentru a preveni descărcarea (aparaturii).

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență C

- Evaluarea electrofiziologică și tehnicile de ablație cu cateter pot fi considerate la pacienți cu IC și AV severe, refractare la management.

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență C

BRADICARDIA

Indicațiile pentru pacing la pacienți cu IC sunt similare cu acelea pentru alți pacienți. Aceste recomandări sunt detaliate în Ghidurile ESC despre pacing¹³⁸ și discutate mai departe în secțiunea Dispozitive și chirurgie a acestor ghiduri. Anumite detalii specific legate de pacienții cu IC necesită menționate.

- Pacing fiziologic pentru a menține un răspuns cronotrop adecvat și a menține coordonarea atrio-ventriculară cu un sistem DDD care este de preferat pacingului VVI la pacienți cu IC.
- Indicațiile pentru un DCI, terapia de RC-P, sau terapia de RC-D trebuie urmărite și evaluate la pacienții cu IC înaintea implantării unui pacemaker pentru un defect de conducere AV.
- Pacingul ventriculului drept poate induce disincronism și agravarea simptomelor¹⁷⁴.
- Pacingul cu scopul de a permite inițierea sau titrarea terapiei β-blocante în absența indicațiilor convenționale nu este recomandat.

COMORBIDITĂȚI ȘI POPULAȚII DISTINCTIVE

Hipertensiunea, BCI, și disfuncția valvulară sunt factori de risc cauzali frecvenți pentru IC sau pot coexista cu altă etiologie primară. Este util a sublinia aspectele acestor condiții care pot influența diagnosticul, tratamentul, și prognosticul la pacienți cu IC. (vezi secțiunea *Dispozitive și chirurgie*)

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (TABELUL 25)

- Tratamentul hipertensiunii reduce substanțial riscul dezvoltării IC. Valori optime nu au fost stabilite, dar conform Ghidurilor ESH/ESC¹⁷⁵ curente, TA țintă: (i) trebuie redusă cel puțin sub 140/90 mmHg (sistolic/diastolic) și la valori mai scăzute dacă sunt tolerate, la toți pacienții hipertensivi; și (ii) trebuie să fie <130/80 mmHg la diabetici și alți pacienți cu risc înalt, la cei cu dovada afectării organului țintă (accident vascular cerebral, IM, disfuncție renală, proteinurie).

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

Tabelul 25. Managementul hipertensiunii arteriale la pacienți cu insuficiență cardiacă

La pacienți hipertensivi cu dovada disfuncției de VS
Tensiunea arterială sistolică și diastolică trebuie controlată cu atenție, cu ținte terapeutice de ≤140/90 și ≤130/80 mmHg la diabetici și pacienți cu risc înalt Regimurile antihipertensive bazate pe sistemul de antagoniști renină-angiotensină (IECA sau BRA) sunt preferați
La pacienți hipertensivi cu ICPEP
Tratament agresiv (deseori cu mai multe medicamente cu mecanisme de acțiune complementare) este recomandat IECA și/sau BRA trebuie considerați agenți de primă linie

DIABET ZAHARAT (DZ)

Puncte importante

- DZ este un factor de risc major pentru dezvoltarea bolii cardiovasculare și IC^{176,177}.
- IECA și BRA pot fi folositori la pacienți cu DZ pentru a scădea riscul afectării organelor țintă și complicațiilor cardiovasculare și subsecvent riscul de IC.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență A pentru IECA și C pentru BRA

- DZ este o comorbiditate frecventă în IC, afectând 20-30% din pacienți¹⁷⁸.

DZ poate avea un impact negativ asupra evoluției naturale al IC, în special la cei cu cardiomiopatie ischemică. DZ și boala cardiacă ischemică pot interacționa pentru a accelera deteriorarea disfuncției miocardice, progresiei IC și pot influența nefavorabil prognosticul^{179,180}.

- Deși relația între nivelele crescute ale glicemiei și riscul crescut pentru IC este stabilit la pacienți cu DZ, un efect benefic direct al scăderii glicemiei în reducerea riscului de IC nu a fost convingător demonstrat¹⁸¹.

Managementul DZ la pacienți cu IC

Recomandările Ghidurilor ESC/EASD pentru managementul DZ se aplică la majoritatea pacienților cu IC¹⁸¹. În IC următoarele subiecte specifice sunt de un interes special:

- Toți pacienții trebuie să primească recomandări privind stilul de viață.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- Glicemia crescută trebuie tratată urmărindu-se un control strâns glicemic.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență A

- Terapia antidiabetică orală trebuie individualizată.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență B

- Metformin trebuie considerat ca agent de primă linie la pacienți supraponderali cu DZ tip II fără disfuncție semnificativă renală (RFG >30 ml/min).

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență B

- Tiazolidindionele au fost asociate cu creșterea edemelor periferice și IC simptomatică. Riscul dezvoltării edemului cu tiazolidindione este legat de doză și este mai mare la pacienți diabetici care au concomitent terapie cu insulină. De aceea ele sunt contraindicate la pacienți cu IC clasa funcțională III-IV NYHA, dar pot fi considerate la pacienți cu clasa funcțională I-II NYHA cu monitorizarea atentă a retenției de fluide.

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență B

- Inițierea precoce a insulinei poate fi considerată dacă ținta glicemiei nu poate fi atinsă.

Clasă de recomandare IIb, nivel de evidență C

- Agenți cu efecte documentate pe morbiditate și mortalitate ca IECA, β -blocante, BRA, și diuretice oferă beneficiu cel puțin comparabil cu cel demonstrat la pacienți cu IC non-diabetici.

Clasă de recomandare I, nivel de evidență A

- Evaluarea potențialei revascularizări poate fi de importanță specială la pacienți cu cardiomiopatie ischemică și DZ.

Clasă de recomandare IIa, nivel de evidență C

Disfuncția renală

Puncte importante

- Disfuncția renală este comună în IC, și prevalența crește cu severitatea IC, vârstă, istoric de hipertensiune, sau DZ.

- În IC, disfuncția renală este strâns legată de creșterea morbidității și mortalității¹⁸².
- Cauza disfuncției renale trebuie întotdeauna căutată pentru a detecta cauzele potențial reversibile ca hipotensiunea, deshidratarea, deteriorarea funcției renale datorată IECA, BRA, sau unei alte medicații concomitente (ex. AINS), și stenoza arterei renale⁷.

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ȘI DISFUNCȚIE RENALĂ

Terapia pacienților cu insuficiență cardiacă și disfuncție renală concomitentă nu este sprijinită de evidențe furnizate de trialuri, întrucât acești pacienți nu sunt reprezentați adecvat în trialurile clinice din IC (vezi secțiunea *Terapia farmacologică*). Următoarele puncte specifice sunt de interes:

- Terapia cu IECA sau BRA este frecvent asociată cu deteriorarea ușoară a funcției renale evidențiată prin anumite creșteri a ureei din sânge și a nivelelor creatininei și o scădere în RFG estimată. Aceste modificări sunt frecvent tranzitorii și reversibile. Pacienți cu insuficiență renală preexistentă sau stenoza de arteră renală sunt cu risc înalt. Dacă deteriorarea renală continuă, alte cauze secundare ca diureză excesivă, hipotensiune persistentă, alte terapii nefrotoxice, sau boală renovasculară concurentă trebuie excluse.
- Nu este un nivel absolut al creatininei care să interzică folosirea IECA/BRA. Totuși, dacă nivelul creatininei serice este >250 $\mu\text{mol/L}$ (~2,5 mg/dl), este recomandată supervizarea specialistului. La pacienți cu creatinina serică >500 $\mu\text{mol/L}$ (~5 mg/dL), hemofiltrarea sau dializa pot fi necesare pentru a controla retenția fluidelor și trata uremia.
- Antagoniști de aldosteron trebuie utilizați cu atenție la pacienții cu disfuncție renală deoarece pot cauza hiperpotasemie semnificativă.
- Pacienții cu IC și cu disfuncție renală deseori au retenție excesivă de sare și apă, care necesită tratament diuretic mai intensiv. La pacienți cu un clearance al creatininei <30 ml/min diureticele tiazidice sunt ineficiente și diureticele de ansă sunt preferate.
- Disfuncția renală este asociată cu afectarea eliminării multor medicamente (ex. digoxin). Pentru a evita toxicitatea, doza de întreținere a acestor medicamente trebuie redusă și nivelele plasmatiche monitorizate.

BOALA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ PULMONARĂ (BPOC)

Puncte importante

- BPOC este o comorbidity frecventă a IC, și prevalența variază între 20 și 30%¹⁸³⁻¹⁸⁵. Alterările funcției pulmonare de tip restrictiv și obstructiv sunt frecvente.
- Pacienții cu BPOC au un risc crescut de IC, și BPOC este un factor de risc puternic și independent pentru morbiditate și mortalitate cardiovasculară¹⁸⁶. Coexistența BPOC agravează mai departe prognosticul pacienților cu IC¹⁸⁷.
- Evaluarea diagnostică a IC în prezența BPOC este o încercare în practica clinică. Există o întrepătrundere semnificativă în semne și simptome, cu o sensibilitate relativ scăzută a testelor diagnostice ca radiografia toracică, ECG, ecocardiografie și spirometrie¹⁸⁴.
- Evaluarea nivelului peptidelor natriuretice (BNP sau NTproBNP) poate fi de ajutor la această populație, dar rezultatele sunt deseori intermediare. Valoarea predictivă negativă poate fi cea mai folositoare¹⁸⁴.
- Cuantificarea cu acuratețe a contribuției interdependente a componentelor cardiace și ventilatorii la disabilitatea pacientului este dificilă dar poate fi cheia managementului optim¹⁸⁴. Este esențial a detecta și trata congestia pulmonară.
- Agenți cu efecte documentate asupra morbidității și mortalității ca IECA, β -blocante, și BRA sunt recomandați la pacienți cu boală pulmonară coexistentă¹⁸⁴.
- Majoritatea pacienților cu IC și BPOC pot tolera în siguranță terapia β -blocantă. Inițierea cu o doză mică și creșterea treptată este recomandată. Deteriorarea ușoară în funcția pulmonară și simptome nu trebuie să ducă la întreruperea bruscă. Dacă simptomele se agravează, o reducere a dozei sau retragerea (terapii β -blocante) poate fi necesară. β -blocada selectivă poate fi o opțiune preferabilă¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.
- Un istoric de astm trebuie considerat o contraindicație pentru folosirea oricărui β -blocant. β -agoniști inhalatori trebuie administrați dacă este necesar la pacienții cu BPOC¹⁹¹.
- Coexistența BPOC și IC pot reduce dramatic toleranța la efort¹⁹². Programe de reabilitare supervizate pot fi utile pentru a îmbunătăți funcția musculaturii scheletice și fatigabilitatea.

ANEMIA

- Prevalența raportată a anemiei în IC variază larg de la 4 la 70% datorită lipsei unei definiții consistente, a anemiei în IC. Prevalența anemiei crește cu severitatea IC, vârsta avansată, sexul feminin, boală renală, și alte comorbidități^{193,194}.
- Anemia la pacienții cu IC este frecvent asociată cu scăderea substanțială a capacității aerobe, a scăderii pragului de oboseală și reducerea statutului funcțional, și calitatea vieții scăzută^{193,194}. Anemia, s-a arătat consistent, a fi un factor de risc independent pentru spitalizări și mortalitate. Cele mai importante cauze includ hemodiluția, disfuncția renală, malnutriția, inflamația cronică, disfuncția măduvei osoase, deficit de fier și terapia medicamentoasă¹⁹²⁻¹⁹⁶.
- Anemia poate agrava patofiziologia IC afectând nefavorabil funcția miocardului, activând sistemele neurohormonale, compromițând funcția renală, și contribuind la insuficiența circulatorie^{193,194}.
- Corecția anemiei nu a fost stabilită ca o terapie de rutină în IC. Transfuzia de sânge singură nu a fost recomandată pentru a trata anemia cronică în IC. Printre potențialele terapii, folosirea agenților stimulatori de eritropoetină, în general împreună cu fier, pentru creșterea producției de celule roșii sangvine reprezintă o opțiune nedemonstrată¹⁹⁷⁻²⁰⁰.

CAȘEXIA

- Pierderea în greutate este o complicație, care poate afecta 10-15% din pacienții cu ICC în timpul evoluției naturale al bolii. Acesta este un proces generalizat care include pierdere în toate compartimentele corpului, ca țesutul postural (musculatura scheletică), țesutul gras (rezerve de energie) și țesut osos (osteoporoză)²⁰¹.
- Cașexia poate fi definită ca o pierdere în greutate involuntară, needematoasă, de $\geq 6\%$ din greutatea totală în ultimele 6-12 luni⁸⁰.
- Patofiziologia cașexiei în sindromul de IC rămâne încă neclară, și nutriția săracă, malabsorbția, afectarea calorică și echilibrul proteic, rezistența hormonală, activarea imună proinflamatorie, alterările neurohormonale, și scăderea stimulilor anabolici, pot fi operative²⁰¹.
- Cașexia de obicei coincide cu simptome severe de dispnee și slăbiciune, cu o calitate de viață scăzută. Pierderea (în greutate) este de asemenea

legată de un prognostic foarte prost. Mortalitatea pacienților cașectici cu IC este mai mare decât în majoritatea bolilor maligne²⁰².

- Nu a fost încă stabilit dacă prevenția și tratamentul cașexiei care complică IC, trebuie să fie o țintă de tratament. Opțiunile includ hrănire hipercalorică, stimulanti ai apetitului, antrenamente fizice, și agenți anabolici (insulină, steroizi anabolizanti)²⁰².

GUTA

- Pacienți cu IC sunt înclinați să dezvolte hiperuricemie ca rezultat al folosirii terapiei cu diuretice de ansă și disfuncției renale. Hiperuricemia conferă un prognostic sever în IC. În guta acută un scurt tratament cu colchicină pentru supresia durerii și inflamației poate fi considerat. AINS trebuie evitate, dacă este posibil, la pacienții simptomatici. Terapia profilactică cu inhibitor de xantin oxidază (allopurinol) este recomandată pentru prevenirea recurenței.

ADUȚI CU BOALĂ CARDIACĂ CONGENITALĂ

- La copii, insuficiența cardiacă este cel mai des legată de situațiile cu debit cardiac crescut datorate șunturilor intracardiace. Acestea sunt mai puțin frecvent observate la adulți. Leziuni complexe asociate cu cianoză secundară afectării perfuziei pulmonare pot face diagnosticul de IC dificil. De aceea, măsurarea peptidelor natriuretice trebuie inclusă regulat la acești pacienți. Pacienții cu sindrom Eisenmenger ridică probleme speciale, ca insuficiența ventriculară dreaptă asociată și reducerea presarcinii VS în timpul efortului. Pacienții Fontan sunt incapabili de a crește perfuzia pulmonară. Mulți dintre acești pacienți beneficiază de reducerea postsarcinii chiar înainte ca simptome semnificative de IC să fie manifeste clinic^{203,204}.

VÂRSTNICII

- Majoritatea trialurilor clinice au inclus pacienți mai tineri cu vârsta medie de ~61 ani și frecvent 70% din pacienți au fost bărbați. Jumătate din pacienții cu IC în populație sunt >75 de ani, și numai în grupurile cu vârstă mai tânără predomină bărbații. IC cu FE prezervată este mai frecventă la vârstnici și femei.
- IC la vârstnici este frecvent nedagnosticată, deoarece simptomele principale de intoleranță la

efort sunt deseori atribuite îmbătrânirii, comorbidităților coexistente, și statusului slab al sănătății. Comorbiditățile frecvente care pot avea impact asupra managementului includ insuficiență renală, diabet, accident vascular cerebral, disfuncție cognitivă și BPOC.

- Polifarmacia crește riscul interacțiunilor adverse și al efectelor secundare care pot reduce complianța. Alterarea proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentelor trebuie întotdeauna luate în considerare. Alterarea funcției renale este o consecință naturală a îmbătrânirii. De aceea, dozele de IECA, BRA, spironolactonă și digoxin pot necesita ajustare.
- Pentru pacienții vârstnici cu IC care suferă de disfuncție cognitivă, programe de IC individuale structurate multidisciplinar pot fi extrem de folositoare și pot îmbunătăți aderența la tratament și prevenirea spitalizării.
- Contraindicațiile relative la proceduri diagnostice și intervenții, trebuie evaluate cu atenție și cântărite împotriva indicațiilor.

GLOSAR

ACC	Colegiul American de Cardiologie
ECA	enzima de conversie a angiotensinei
IECA	inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
SCA	sindrom coronarian acut
FA	fibrilație atrială
AHA	Asociația Americană a Inimii
ICA	insuficiență cardiacă acută
AAN	anticorpi antinucleari
RA	regurgitare aortică
BRA	blocant al receptorilor de angiotensină
RRA	reducerea riscului absolut
SA	stenoză aortică
ATP	adenozin trifosfat
AV	atrioventricular
AVP	arginin vasopresină
b.i.d.	de două ori pe zi
BNP	peptid natriuretic tip B
TA	tensiunea arterială
b.p.m.	bătăi pe minut
BUN	ureea serică
CABG	by-pass aortocoronarian
BCI	boală coronariană ischemică
UTC	unitate terapie coronariană
ICC	insuficiență cardiacă cronică
Clasa 1c	clasificarea antiaritmicelelor Vaughan Williams
RMC	rezonanță magnetică cardiacă
BPCO	boală pulmonară cronică obstructivă
PCPC	presiune continuă pozitivă a căilor aeriene
CR	eliberare prelungită
PCR	proteina C reactivă
CRT	terapie de resincronizare cardiacă
CRT-D	terapie de resincronizare cardiacă – defibrilator

CRT-P	terapie de resincronizare cardiacă- pacemaker
TC	tomografie computerizată
DDD	stimulare camerală duală
CMD	cardiomiopatie dilatativă
dl	decilitr
DZ	diabet zaharat
SES	Societatea Europeană pentru Studiul Diabetului
ECG	electrocardiogramă
ED	urgență
FE	fracție de ejeție
BEM	biopsie endomiocardică
FiO ₂	fracțiunea de oxigen inspirat
FRG	rata filtrării glomerulare
h	oră
IC	insuficiență cardiacă
ICFEP	insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată
H-ISDN	hidralazină și isosorbid dinitrat
HIV	virusul imunodeficienței umane
IABP	balon de contrapulsăție intraaortică
ICD	defibrilator cardiac implantabil
ICU	unitate de terapie intensivă
INR	international normalized ratio
ISDN	isosorbid dinitrat
i.v.	intravenos
PVJ	presiune venoasă jugulară
BRS	bloc de ramură stângă
VS	ventricul stâng
DAVS	dispozitiv de asistare a ventriculului stâng
FEVS	fracție de ejeție a ventriculului stâng
IM	infarct miocardic
mg	miligrame
mmHg	milimetri coloană mercur
mmol	milimoli
RM	regurgitare mitrală
ms	milisecunde
ng/ml	nanograme per mililitru
VNPP	ventilație noninvazivă cu presiune pozitivă
NNT	număr necesar de tratat
AINS	antiinflamatorii nesteroide
NTG	nitroglicerină
NT-proBNP	fragmentul N- terminal al peptidului natriuretic tip B
NYHA	New York Heart Association
o.d.	o dată pe zi
CAP	cateter în artera pulmonară
PCI	intervenție coronariană percutană
PDEI	inhibitor ai fosfodiesterazei
PEEP	presiune pozitivă endexpiratorie
PET	tomografie cu emisie de pozitroni
pCO ₂	presiune parțială a dioxidului de carbon
PCWP	presiunea capilarului pulmonar
pH	echilibru acido-bazic
pg	picograme
p.o.	oral
CMR	cardiomiopatie restrictivă
SCR	studiu clinic randomizat
RRR	reducerea riscului relativ
VD	ventriculul drept
S3	zgomot cardiac diastolic
TAs	tensiune arterială sistolică
SPECT	tomografia cu emisie de un singur foton
STEMI	infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului

ST	
SvO ₂	saturația mixtă a oxigenului venos
t.i.d.	de trei ori pe zi
TDI	Doppler tisular
ETE	ecocardiografie transesofagiană
RT	regurgitare tricuspidiană
μmol	micromol
V	receptor de vasopresină
AV	aritmie ventriculară
VE/VCO ₂	ventilație pe minut/ producția de dioxid de carbon
BCV	boală cardiacă valvulară
VO ₂	consum de oxigen
TV	tahicardie ventriculară
VVI	pacing cardiostimularea ventriculului drept

REFERINȚE

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16:741-751.
2. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-753.
3. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
4. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 384-416.
5. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pie-rard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140.
6. Poole-Wilson PA. *History, Definition and Classification of Heart Failure*. Heart Failure 1 New York: Churchill Livingstone; 1997. p269-277.
7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-e235.
8. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12: 10-38.
9. NICE. Chronic Heart Failure. *National Clinical Guidelines for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care*. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: NICE. 2005; 5:1-163.
10. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ven-

- tricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350:829–833.
11. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977–982.
 12. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097–1105.
 13. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004;55:373–394.
 14. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from 'diastolic heart failure' or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215–218.
 15. Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:153–156.
 16. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:275–283.
 17. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990–1003.
 18. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:240–248.
 19. McKenzie J. *Diseases of the Heart, 3rd edn.* Oxford: Oxford Medical Publications; 1913.
 20. Hope JA. *Treatise on the Diseases of the Heart and Great Vessels.* London: William Kidd; 1832.
 21. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357–382.
 22. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90:644–645.
 23. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441–1446.
 24. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
 25. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397–1402.
 26. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208–225.
 27. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999;20:421–428.
 28. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829–1835.
 29. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29–34.
 30. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126–1131.
 31. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993–2001. *Heart* 2003;89:615–620.
 32. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004; 25:300–307.
 33. 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.
 34. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315–322.
 35. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505–510.
 36. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12:315–321.
 37. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993;86:17–23.
 38. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260–269.
 39. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–259.
 40. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228–236.
 41. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
 42. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–1816.
 43. Lewis T. *Diseases of the Heart.* London: MacMillan; 1933.
 44. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124:1017–1025.
 45. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247–263. 2436 ESC Guidelines
 46. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245–1255.
 47. Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG, Hammermeister KE, Sethi GK. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1992;327:458–462.
 48. Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987;91:870–873.
 49. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261:884–888.
 50. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988;1:873–875.
 51. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574–581.
 52. Poole-Wilson PA. Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):22A–29A.
 53. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986;55:439–445.

54. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092–1102.
55. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993;87:470–475.
56. Poole-Wilson PA, Ferrari R. Role of skeletal muscle in the syndrome of chronic heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1996;28:2275–2285.
57. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
58. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:137–145.
59. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
60. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodriguez D, Schindler C, Marsch S, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol* 2004;94:1510–1514.
61. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733–1739.
62. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma amino-terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–1130.
63. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, Fracassi F, Bordonali T, Milani P, Danesi R, Verzura G, Chiari E, Dei Cas L. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007;9:776–786.
64. 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.
65. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6:727–765.
66. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Kramer CM, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, Patel MR. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475–1497.
67. 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.
68. Jaarsma T, Strömberg A, Mårtensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail* 2003;5:363–370.
69. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Michelson EL, Pfeffer MA. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005–2011.
70. Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. *Prog Cardiovasc Nurs* 2000;15:97–103.
71. van derWal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail* 2005;7:5–17.
72. Lainscak M, Cleland J, Lenzen MJ. Recall of lifestyle advice in patients recently hospitalised with heart failure: a EuroHeart Failure Survey analysis. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1095–1103.
73. Sabate E. Adherence to Long-term Therapies. Evidence for Action. Geneva: WHO; 2003.
74. Stromberg A. The crucial role of patient education in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:363–369.
75. Patel H, Shafazand M, Schaufelberger M, Ekman I. Reasons for seeking acute care in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:702–708.
76. Ekman I, Cleland JG, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole-Wilson PA. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. *J Card Fail* 2005;11:288–292.
77. Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, McNally C, McDonald K. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail* 2005;7:953–957.
78. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, McDonald K. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007;13:128–132.
79. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, Pare JC, Sacanella E, Urbano-Marquez A, Rubin E. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;136:192–200.
80. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077–1083.
81. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050–1053.
82. Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol* 2000;86:1339–1342.
83. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677–1682.
84. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322–1332.
85. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard

- R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozogl L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:2375–2414.
86. Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J* 1998;19:830–841. ESC Guidelines 2437
87. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693–706.
88. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125–135.
89. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATH-CH). *BMJ* 2004;328:189.
90. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003331.
91. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson CR, Cheitlin M, DeBusk RF, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz SD, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadosky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;26:85M–93M.
92. Corra U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation* 2006;113:44–50.
93. Naughton MT. The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:211–215.
94. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527–1537.
95. 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.
96. 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.
97. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.
98. 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.
99. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs R, Maggioni A, Pina I, Soler-Soler J, Swedberg K. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;17:710–721.
100. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
101. 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.
102. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–1302.
103. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651–1658.
104. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holclaw 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.
105. 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.
106. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the betablocker bucindolol in patients with advanced CHF. *N Engl J Med* 2001;344:1659–1667.
107. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
108. 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.
109. 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.
110. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543–551.
111. 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.
112. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelsson 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.
113. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelsson 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.
114. 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.
115. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752–760.
116. McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation* 2004;110:3281–3288.
117. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M et al. A comparison of enalapril

- with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–310.
118. 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.
119. Loeb HS, Johnson G, Henrick A, Smith R, Wilson J, Cremo R, Cohn JN. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl):VI78–VI87.
120. 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.
121. 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.
122. Lader E, Egan D, Hunsberger S, Garg R, Czajkowski S, McSherry F. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 2003;9:4–12.
123. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82:149–158.
124. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prytowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.
125. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, Prentice C, Ford I, Trainer A, Poole-Wilson PA. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157–164. 2438 ESC Guidelines
126. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DYNAMIT, CASINO, INSPiRE, STRATUS-US, RIO-lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:501–508.
127. 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.
128. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981–986.
129. 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.
130. 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.
131. Cleland JG, Tendra 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.
132. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068–3072.
133. Gheorghiadu M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114:1202–1213.
134. Shanmugan G, Légaré JF. Revascularization for ischemic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:148–152.
135. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med* 2007;48:1135–1146.
136. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230–268.
137. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, McCarthy PM, Thomas JD, Asher CR. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;9:1356–1363.
138. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluzka 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.
139. Anderson L, Miyazaki C, Sutherland G, Oh J. Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2008;117:2009–2023.
140. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Goresan 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.
141. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAttee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845–1853.
142. 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.
143. 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.
144. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006;27:2682–2688.
145. Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC, Cleland JG. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *Eur Heart J* 2007;28:1592–1597.
146. Siebels J, Kuck KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994;127:1139–1144.
147. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583.
148. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302.

149. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
150. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406–412.
151. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with leftventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:667–674.
152. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:675–682.
153. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77–82.
154. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348:7–12.
155. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857–865.
156. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, Al-Khalidi HR, Spyt MJ, Holroyde MJ, Karam R, Sonnenblick EH, Brum JM. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004;109:990–996.
157. 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.
158. 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.
159. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:1569–1575.
160. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882–1890.
161. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
162. 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. ESC Guidelines 2439
163. 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 patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099–2140.
164. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453–1458.
165. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F. Amiodarone versus implantable cardioverter–defibrillator: -randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707–1712.
166. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Callkins 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.
167. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874–2879.
168. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:885–896.
169. Stevenson LW, Shekar P. Ventricular assist devices for durable support. *Circulation* 2005;112:e111–e115.
170. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Scholmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675–683.
171. Efremidis M, Pappas L, Sideris A, Filippatos G. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J CardFail* 2008;14:232–237.
172. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
173. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldo F, Fassini G, Riva S, Moltrasio M, Cireddu M, Veglia F, Della Bella P. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter–defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008;117:462–469.
174. Naegeli B, Kurz DJ, Koller D, Straumann E, Furrer M, Maurer D, Minder E, Bertel O. Single-chamber ventricular pacing increases markers of left ventricular dysfunction compared with dual-chamber pacing. *Europace* 2007;9:194–199.
175. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Rulope L, Rynkiewicz A, Schmieder EA, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM,

- Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
176. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–1562.
177. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:1879–1884.
178. Macdonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJV. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1224–1240.
179. Macdonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29:1337–1385.
180. De Groot P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bateurs C. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:656–662.
181. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
182. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987–1996.
183. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171–180.
184. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887–1894.
185. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;8:706–711.
186. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8–11.
187. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:942–948.
188. Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of betablockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Q J Med* 2005;98:493–497.
189. Shelton RJ, Rigby AS, Cleland JG, Clark AL. Effect of a community heart failure clinic on uptake of beta blockers by patients with obstructive airways disease and heart failure. *Heart* 2006;92:331–336.
190. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003566.
191. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–1362.
192. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003;123:1416–1424.
193. Felker GM, Adams KF Jr, GattisWA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959–966.
194. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113:2454–2461.
195. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, Febo O, Ferrari R, Fucili A, Moratti R, Tramarin R, Tavazzi L. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2232–2237.
196. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsalgalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2485–2489. 2440 ESC Guidelines
197. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294–299.
198. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymliński R, Ryan E, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Rosen SD, Poole-Wilson PA, Banasiak W, Coats AJ, McDonald K. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:753–762.
199. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Cleland JG, Ponikowski P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007;28:2208–2216.
200. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Foldes G, Thum T, Majda J, Banasiak W, Missouri CG, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103–112.
201. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;73:298–309.
202. Springer J, Filippatos G, Akashi YJ, Anker SD. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:229–233.
203. Daliotto L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845–1855.
204. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, Harries C, Goktekin O, Gibbs JS, Gatzoulis MA. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:1737–1742.
205. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007;12:87–90.
206. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on ho-

- spitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725–2736.
207. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76–84.
208. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112:3958–3968.
209. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, Porcu M. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* 2006;27:1207–1215.
210. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, Rouge P, Blin P, Barlet MH, Paolozzi L, Vincent C, Desnos M, Samii K. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:697–705.
211. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:3011–3017.
212. Fonarow GC, Adams KF Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572–580.
213. Maisel AS, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. *Nature Clin Pract* 2006;3:24–34.
214. Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, Baggish AL, Tung R, Anwaruddin S, Picard MH, Januzzi JL. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006;27:839–845.
215. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
216. Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1070–1073.
217. Masip J. Non-invasive ventilation. *Heart Fail Rev* 2007;12:119–124.
218. Masip J, Roque M, Sanchez B, Fernandez R, Subirana M, Exposito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JMA* 2005;294:3124–3130.
219. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1155–1163.
220. Hoffman JR, Reynolds S. Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema. *Chest* 1987;92:586–593.
221. Lee G, DeMaria AN, Amsterdam EA, Realyvasquez F, Angel J, Morrison S, Mason DT. Comparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 1976;60:949–955.
222. Peacock WHJ, Diercks D, Fonarow G, Emerman C. Morphine for acute decompensated heart failure: valuable adjunct or a historical remnant? *Acad Emerg Med* 2005;12:97b–98b.
223. 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.
224. Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389–393.
225. Jhund PS, McMurray JJ, Davie AP. The acute vascular effects of frusemide in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:9–13.
226. Pivac N, Rumboldt Z, Sardelic S, Bagatin J, Polic S, Ljusic D, Naranca M, Capkun V. Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18:121–128.
227. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–1331.
228. Elkayam U, Bitar F, Akhter MW, Khan S, Patrus S, Derakhshani M. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:227–241.
229. Moazemi K, Chana JS, Willard AM, Kocheril AG. Intravenous vasodilator therapy in congestive heart failure. *Drugs Aging* 2003;20:485–508.
230. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:47G–58G.
231. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997–1003.
232. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000;356:2112–2113.
233. Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, Movsesian MA, Bristow MR. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. *Chest* 1995;108:1524–1532.
234. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001;81:141–149.
235. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pockock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Puder P, Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883–1891.
236. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248–1258.
237. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006;8:105–110.
238. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. *Eur J Heart Fail* 2005;7:423–428.
239. Yu DS, Thompson DR, Lee DT. Disease management programmes for older people with heart failure: crucial characteristics which improve post-discharge outcomes. *Eur Heart J* 2006;27:596–612.
240. de la Porte PW, Lok DJ, van Veldhuisen DJ, van Wijngaarden J, Cornel JH, Zuihthoff NP, Badings E, Hoes AW. Added value of a physician- and nurse-ESC Guidelines 2441 directed heart failure clinic: results from the Deventer–Alkmaar heart failure study. *Heart* 2007;93:819–825.
241. Jaarsma T, van derWal MH, Lesman-Leegte I, Luttik ML, Hogenhuis J, Veeger NJ, Sanderman R, Hoes AW, van Gilst WH, Lok DJ, Dunselman PH, Tijssen JG, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Intern Med* 2008;168:316–324.
242. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet* 1999; 354:1077–1083.
243. Stromberg A, Martensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlstrom U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care

- behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J* 2003;24:1014–1023.
244. Blue L, McMurray J. How much responsibility should heart failure nurses take? *Eur J Heart Fail* 2005;7:351–361.
245. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, Mattera JA, Roumanis SA, Radford MJ, Crombie P, Vaccarino V. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:83–89.
246. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:179–185.
247. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:942.
248. Corra U, Giannuzzi P, Adamopoulos S, Bjornstad H, Bjarnason-Wehrens B, Cohen-Solal A, Dugmore D, Fioretti P, Gaita D, Hambrecht R, Hellermans I, McGee H, Mendes M, Perk J, Saner H, Vanhees L. Executive summary of the position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology (ESC): core components of cardiac rehabilitation in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:321–325.
249. Gohler A, Januzzi JL, Worrell SS, Osterziel KJ, Gazelle GS, Dietz R, Siebert U. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail* 2006;12:554–567.
250. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1133–1144.
251. Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R, Grady K, Hershberger RE, Kutner J, Masoudi F, Spertus J, Dracup K, Cleary JF, Medak R, Crispell K, Pina I, Stuart B, Whitney C, Rector T, Teno J, Renlund DG. Consensus statement: palliative and supportive care in advanced heart failure. *J Card Fail* 2004;10:200–209.
252. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, Bohm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684–