

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke
prakse
Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

**Nacionalni vodič
dobre kliničke prakse
za dijagnostikovanje i lečenje srčane
insuficijencije**

Jul 2012 godine

Članovi radne grupe za izradu vodiča:

Prof. dr Petar M. Seferović, *rukovodilac radne grupe*, Klinika za kardiologiju Klinički centar Srbije

Doc. dr Arsen D. Ristić, *sekretar radne grupe*, Klinika za kardiologiju Klinički centar Srbije

Prof. dr Zorana Vasiljević, Urgentni centar, Klinika za kardiologiju Klinički centar Srbije

Prof. dr Marina Deljanin Ilić, Institut za rehabilitaciju Niška Banja

Prim. dr Mirjana Lapcevic, Dom Zdravlja Voždovac, Beograd

Prof. dr Slobodan Dodić, Institut za kardiovaskularne bolesti Sremska Kamenica

Dr Nataša Mickovski, Institut za javno zdravlje Srbije dr Milan Jovanović Batut, Beograd

Dr sc.med. Slavica Radovanović, Kliničko bolnički centar Bežanijska Kosa Beograd

Dr Ivan Milinković, Klinika za kardiologiju Klinički centar Srbije

Recenzenti

Prof. dr Siniša U. Pavlović, Centar za Polikliničku delatnost-Poliklinika, Centar za Pejsmejker, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Siniša Dimković, Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Medicinski fakultet u Beogradu

Prim. mr sc. med. Dragana Nalić, Dom zdravlja Voždovac, Beograd

Sadržaj

I	Skraćenice	0
	0
II	Definicije nivoa dokaza i klase preporuka	0
1.	Uvod	0
	0
2.	Definicija i dijagnoza	0
2.1.	Definicija.....	0
	0
2.2.	Epidemiološki podaci.....	0
2.3.	Etiologija.....	0
	0
2.4.	Patofiziologija.....	0
	0
2.5.	Prirodni tok.....	0
2.6.	Procena težine srčane insuficijencije.....	0
2.7.	Klinički oblici.....	0
2.8.	Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije.....	0
2.8.1.	Simptomi i znaci.....	0
2.8.2.	Opšte dijagnostičke metode.....	0
2.8.3.	Dijagnostičke metode koje se preporučuju kod svih bolesnika sa sumnjom na srčanu insuficijenciju.....	0
2.8.4.	Natriuretski peptidi.....	0
2.8.5.	Teleradiografija srca i pluća.....	0
2.8.6.	Rutinske laboratorijske analize.....	0
2.8.7.	Algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije.....	0
3.	Značaj neinvazivih i invazivnih metoda u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije	0
	0
3.1.	Ehokardiografija.....	0
	0
3.1.1.	Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa smanjenom EFLK.....	0
3.1.2.	Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom	0

	EFLK.....	0
3.2.	Transezofagealna ehokardiografija.....	0
3.3.	Ehokardiografski stres test.....	0
3.4.	Magnetna rezonanca srca.....	0
3.5.	Singl foton emisiona kompjuterizovana tomografija, radionukleotidna ventrikulografija, pozitron emisiona tomografija i kompjuterizovana tomografija srca.....	0
3.6.	Selektivna koronarografija.....	0
4.	Dodatne dijagnostičke metode.....	0
4.1.	Test opterećenja.....	0
4.2.	Ambulatorni elektrokardiografski Holter monitoring.....	0
4.3.	Genetsko testiranje.....	0
4.4.	Kateterizacija srca i endomiokardna biopsija.....	0
5.	Prognoza srčane insuficijencije.....	0
6.	Medikamentozno lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom ejectionom frakcijom leve komore.....	0
6.1.	Ciljevi lečenja srčane insuficijencije.....	0
6.2.	Lečenje srčane insuficijencije sa smanjenom EFLK.....	0
6.2.1.	Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima.....	0
6.2.2.	Blokatori beta receptora.....	0
6.2.3.	Antagonisti mineralokortikoidnih/aldosteronskih receptora.....	0
6.2.4.	Drugi lekovi kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK.....	0
6.2.5.	Blokatori angiotenzina II.....	0
6.2.6.	Ivabradin.....	0
6.2.7.	Digitalis.....	0
6.2.8.	Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata.....	0
6.2.9.	Omega-3 polinezasićene masne	0

kislina.....	0
6.3. Lekovi kod kojih nisu dokazani korisni efekti kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA II-IV)	0
.....	0
6.3.1. Statini, inhibitori renina, oralni antikoagulantni lekovi.....	0
6.4. Lekovi kontraindikovani kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA II-IV)	0
.....	0
6.5. Diuretici.....	0
.....	0
6.6. Higijensko-dijetske mere.....	0
7. Medikamentozno lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejakcijom	0
frakcijom.....	0
8. Uloga implantabilnih kardioverter-defibrilatora i resinhronizacione terapije u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom ejakcijom frakcijom leve komore.....	0
8.1. Implantabilni kardioverter defibrilatori.....	0
8.2. Resinhronizaciona terapija.....	0
9. Značaj i lečenje komorbiditeta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom sa posebnim osvrtom na dijabetes melitus.....	0
9.1. Dijabetes melitus.....	0
9.2. Hronična opstruktivna bolest pluća.....	0
9.3. Arterijska hipertenzija.....	0
9.4. Insuficijencija bubrega.....	0
9.5. Anemija i deficit gvoždja.....	0
9.6. Kardijalna kaheksija.....	0
9.7. Maligniteti, kardiotoksičnost i paraneoplastični sindrom.....	0
9.8. Depresija.....	0
.....	0
9.9. Eretilna disfunkcija.....	0
9.10. Giht.....	0
.....	0
9.11. Hiperlipidemije.....	0
.....	0
9.12. Gojaznost.....	0
.....	0

9.13	Benigna hiperplazija	0
.	prostate.....	0
9.14	Poremećaj spavanja i disanja tokom	0
.	sna.....	0
10	Akutna srčana	0
.	insuficijencija	0
10.1	Lečenje akutne srčane	0
.	insuficijencije.....	0
10.2	Lečenje bolesnika neposredno po	0
.	prijemu.....	0
10.3	Lečenje nakon	0
.	stabilizacije.....	0
10.3.1	Medikamentna	0
.	terapija.....	0
10.3.2	Neinvazivna ventilacija, endotrahealna intubacija i invazivna	0
.	ventilacija, uređaji za mehanička cirkulatornu potporu i	0
	ultrafiltracija..	0
10.3.3	Invazivni monitoring: intraarterijska linija i kateterizacija desnog	0
.	srca.	0
11	Hirurška i perkutana koronarna revaskularizacija, uređaji za mehaničku	0
.	cirkulatornu potporu i transplantacija	0
	srca	0
11.1	Koronarna	0
.	revaskularizacija.....	0
11.2	Valvularna	0
.	hirurgija.....	0
11.3	Transplantacija	0
.	srca.....	0
11.4	Uređaji za mehaničku cirkulatornu	0
.	potporu.....	0
12	Reference	0
.	0

I Skraćenice

ACEI - inhibitori konvertujućeg enzima
AKS - akutni koronarni sindrom
ARB - blokatori angiotenzina II
AV- atrioventrikularni
AVA - površina otvora arotne valvule
b.i.d. - *bis in die* (dva puta dnevno)
BB - blokatori beta receptora
BiVAD - uređaj za mehaničku cirkulatornu potporu obe srčane komore
BMI - indeks telesne mase
BNP - moždani natriuretski peptid
CABG - aortokoronarni bajpas
CI - srčani indeks
COX - ciklo-oksigenaza
CPAP - kontinuirana ventilacija pozitivnim vazdušnim pritiskom
CRT-D-resinhronizaciona terapija sa defibrilatorom
CRT-P-resinhronizaciona terapija sa pejsmejkerom
CVI - cerebrovaskularni insult
DK- desna komora
ECMO - ekstrakorporalna membranska oksigenacija
EDV- end-dijastolni volumen
EFLK - ejekciona frakcija leve komore
eGFR - procenjeni odnos glomerularne filtracije
EHO - ehokardiografija
EKG - elektrokardiogram
ESV - end-sistolni volumen
FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
FFR – frakciona rezerva koronarnog protoka
FVC - forsirani vitalni kapacitet
GFR - jačina glomerulske filtracije
HbA1C - hemoglobin A1C
H-ISDN - hidralazine i izosorbid dinitrat
HOBP - hronična opstruktivna bolest pluća
IABP- intraaortna balon pumpa
ICD-implantabilni kardioverter defibrilator
IM - infarkt miokarda
i.v. – intravenski
JIN - jedinica intenzivne nege
KAT- kateterizacija
kg - kilogram
KJ - koronarna jedinica
KMP- kardiomiopatija
LAD - prednja descendentna koronarna arterija
LK - leva komora
LVAD - uređaj za mehaničku cirkulatornu potporu leve srčane komore
MDCT - multislajsna kompjuterizovana tomografija
MR - magnetna rezonanca srca
MR pro ANP - *mid-regional* pro atrijalni natriuretski peptid
MRA - antagonisti mineralokortikoidnih receptora
NIPPV - neinvazivna ventilacija pozitivnim pritiskom
NIV- neinvazivna ventilacija
NSAID - nesteroidni anti-inflamatorni lekovi
NT pro BNP - N terminalni pro B natriuretski peptid
NTG - nitroglycerin PaO₂-parcijalni pritisak kiseonika
NYHA - *New York Heart Association*
o.d. - *omni die* (jednom dnevno)
PCI - perkutana koronarna intervencija
PCWP - plućni kapilarni pritisak
PET - pozitron emisiona tomografija
PET - pozitronska emisiona tomografija
RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem
RR - relativni rizik
RTG -teleradiografija
SPECT - single photon emisija kompjuterska tomografija
SpO₂ - saturacija kiseonikom periferne krvi
sST-2 - rastvorljiv ST-2
t.i.d. - *ter in die* (tri puta dnevno)
TA - arterijski pritisak
TAPSE - sistolna pokretljivost ravni trikuspidnog prstena
TAVI - transaortna implantacija valvule
TEE - transezofagealna ehokardiografija
TIBC - ukupan kapacitet vezivanja gvožđa
TTE - transtorakalna ehokardiografija
UC - Urgentni centar
ug - mikrogram
VO₂ - maksimalna potrošnja kiseonika
α -alfa adrenergički receptori
β - beta adrenergički receptori
δ - dopaminski receptori
μmol/L - mikromol po litru

II Definicije nivoa dokaza i klase preporuka

Definicije klase preporuka

Klasa I	Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određeno lečenje ili metoda efikasna i korisna
Klasa II	Postoje protivrečni dokazi i/ili različiti stavovi koliko je određeno lečenje ili metoda efikasna i korisna
Klasa IIa	Najveći broj dokaza govori u prilog efikasnosti i korisnosti
Klasa IIb	Najveći broj dokaza govori protiv efikasnosti i korisnosti
Klasa III	Postoje dokazi ili opšta saglasnost da određeno lečenje ili metod nije efikasan i koristan, a u nekim slučajevima može biti štetan

Definicije nivoa dokaza

Nivo dokaza A	Dokazi potiču iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza
Nivo dokaza B	Dokazi potiču iz jedne randomizovane studije ili velikih nerandomizovanih studija
Nivo dokaza C	Konsenzus ili mišljenje eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

1. Uvod

Srčana insuficijencija je smrtonosna i onesposobljavajuća bolest koja spada u najveće probleme savremene civilizacije. Procenjuje se da u zemljama Evropske unije oko 2% odraslih boluje od srčane insuficijencije, dok taj broj raste posle 65 godine na 6-10% [1,2]. Poslednje dve decenije incidencija srčane insuficijencije se nije povećavala, dok je prevalencija u porastu, zbog manjeg mortaliteta od kardiovaskularnih oboljenja. Ovaj sindrom je uzrok 5% svih medicinskih i gerijatrijskih hospitalizacija, naročito kod starijih od 65 godina [2,3], što ukazuje na značaj preventivnog i pravovremenog lečenja. Srčana insuficijencija je takođe uzrok velikih troškova zdravstvenog osiguranja, u kojima čini 2% od ukupnih troškova, od čega bolničko lečenje učestvuje sa oko 70% [4,5].

2. Definicija i dijagnoza

2.1. Definicija

Srčana insuficijencija se najčešće definiše kao klinički sindrom koji nastaje zbog poremećaja strukture ili funkcije srca koji ga onemogućavaju da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom, neophodne za izbalansirani metabolizam perifernih tkiva. Smanjenje kontraktilne funkcije srca dovodi do aktivacije kompenzatornih kardijalnih i ekstrakardijalnih mehanizama i niza hemodinamskih, bubrežnih, neurogenih i hormonalnih poremećaja [1,6,7].

2.2. Epidemiološki podaci

Na svetskom nivou, smatra se da oko 2% opšte populacije boluje od srčane insuficijencije, da se 0,1% populacije nalazi u uznapredovaloj fazi bolesti, a da transplantaciju srca čeka 0,001% stanovništva. Epidemiološka istraživanja ukazuju da 30-40% bolesnika umire u prvoj godini od postavljanja dijagnoze, dok 60-70% doživi smrtni ishod unutar nekoliko godina, najčešće zbog progresije bolesti ili iznenadne aritimične smrti. Mortalitet je veći kod bolesnika koji su bili hospitalizovani i znatno je veći od smrtnost bolesnika obolelih od karcinoma [3,4,8]. Pet godina posle postavljanja dijagnoze, preživljavanje bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji se nalaze u odmakloj fazi bolesti izjednačava se sa preživljavanjem obolelih od malignih bolesti.

2.3. Etiologija

Različiti poremećaji u strukturi, mehaničkoj funkciji ili električnoj aktivnosti srca mogu da dovedu do srčane insuficijencije. Utvrđivanje srčanog oboljenja koje uzrokuje srčanu insuficijenciju, zauzima ključno mesto u njenoj dijagnostici. Ishemijski, metabolički, imunološki, inflamatorni, infektivni, endokrinološki, genetski, neoplastični procesi i trudnoća takođe mogu da prouzrokuju srčanu dekompenzaciju. Uzroci srčane insuficijencije su mnogobrojni, variraju u zavisnosti od geografskog područja i menjali su se tokom razvoja civilizacije.

U razvijenim zemljama Zapada, disfunkcija LK je najčešće izazvana ishemičnim oboljenjem srca, sa ili bez arterijske hipertenzije. Arterijska hipertenzija je kod velikog broja bolesnika u osnovi nastanka srčane insuficijencije, češće kod žena nego kod muškaraca. Najčešće postoji nekoliko udruženih faktora rizika (arterijska hipertenzija, poremećen metabolizam glikoze, hiperlipoproteinemija, gojaznost, pušenje i fizička neaktivnost) koji dovode do aterosklerotičnog oboljenja koronarnih arterija, sa ili bez preležanog infarkta miokarda. Disfunkcija leve komore je teža ukoliko postoji predhodni infarkt miokarda, ali se može javiti i kod bolesnika sa hibernisanim miokardom, stanjem u kome smanjena perfuzija dovodi do hipokinezije miokarda, iako je on funkcionalan [9,10].

Idiopatska dilataciona kardiomiopatija je jedan od čestih etioloških faktora u nastanku sistolne disfunkcije LK. Smatra se da kod 15-20% bolesnika sa ovom bolešću dolazi do razvoja srčane insuficijencije [6,11,12]. Hereditet, prethodna virusna infekcija, neumereno konzumiranje alkohola, kao i izloženost drugim toksinima, uključujući hemioterapijske agense, najčešći su etiopatogenetski faktori. Bolesti srčanih zalistaka, kao posledica reumatske groznice su znatno ređi uzrok srčane insuficijencije, naročito u razvijenim zemljama sveta, dok je degenerativna bolest srčanih zalistaka takođe česta.

Bolesnici sa dijabetesom češće obolevaju od srčane insuficijencije od osoba sa normalnom glikoregulacijom. Kod ovih bolesnika arterijska hipertenzija i hiperlipoproteinemija su česte, a koronarna ateroskleroza se brže razvija i ima teži oblik. Poremećena glikoregulacija povećava rizik za nastanak srčane insuficijencije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, a smatra se da dijabetes češće udružen sa fibrozom miokarda i dijastolnom disfunkcijom. Dijabetes izaziva autonomnu disfunkciju i pogoršava bubrežnu, plućnu i endotelnu funkciju, a time i srčanu insuficijenciju [13,14]. Smatra se da prva lezija koju dijabetes ispoljava na kardiovaskularnom sistemu može da bude depresivan uticaj na miokard, koji se klinički ispoljava kao dijabetična kardiomiopatija [15].

Pretkomorska fibrilacija može da direktno prouzrokuje srčanu insuficijenciju zbog nedostatka pretkomorskog doprinosa srčanom ciklusu, kao i zbog smanjenja dijastolnog punjenja nastalog usled tahikardije [16,17]. Ako duže traje, atrijalna fibrilacija može da dovede do tahikardiomiopatije. Srčana insuficijencija povećava rizik za pojavu pretkomorske fibrilacije, koji raste sa njenom težinom.

2.4. Patofiziologija

Preko polovine bolesnika sa srčanom insuficijencijom ima smanjenu EFLK. Ona se, mada je etiološki heterogena, danas izdvaja u posebnu, najvažniju grupu ovih bolesnika.

Ukoliko je bolesnik predhodno preležao infarkt miokarda neoštećeni deo srčanog mišića (kardiomiociti i ekstraćelijski matriks) doživljava remodelovanje, što dovodi do njegove dilatacije i hipokontraktilnosti. U daljem toku bolesti, funkcija LK se dalje pogoršava a dimenzije srčanih šupljina povećavaju. Progresiju bolesti potpomaže pojava novih ishemičnih događaja i aktivacija neurohumoralnih mehanizama, koji pokušavaju da održe funkciju miokarda. Ključni neurohumoralni mehanizmi koji se pokreću u srčanoj insuficijenciji su sistem RAAS i simpatički autonomni sistem. Ovaj patofiziološki lanac je evolutivni odbrambeni

mehanizam namenjen adekvatnoj perfuziji vitalnih organa, srca i mozga. U uslovima postojanja srčane insuficijencije, kada je razlog hipoperfuzije periferije oslabljena funkcija miokarda a ne fizička noksa (iskrvavljenje), ovi neurohumoralni mehanizmi postaju štetni i pogoršavaju miokardnu funkciju, dalje slabe srce i stvaraju „začarani krug“ (*circulus vitiosus*) u patofiziologiji srčane insuficijencije. Prekid ovog začaranog kruga je najvažniji za uspešno lečenje srčane insuficijencije [12,14].

Bolesnici sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK (dijastolna srčana insuficijencija) se danas izdvajaju u posebnu grupu, imaju kliničke znake srčane insuficijencije i EFLK između 40-45%. Oni imaju drugačiji epidemiološki i etiološki profil, stariji su, gojazni i češće su ženskog pola. Ređe imaju ishemično oboljenje srca a češće dijabetes, arterijsku hipertenziju i atrijsku fibrilaciju. Najčešće nemaju dilataciju LK već samo povećanu debljinu zidova i uvećanje leve pretkomore [18,19].

2.5. Prirodni tok

Smanjenje kontraktilne snage miokarda ima za posledicu razvoj i pogoršanje simptoma bolesti, što utiče na smanjenje kvaliteta života bolesnika, pad funkcionalnog kapaciteta i pojavu epizoda srčane dekompenzacije koje zahtevaju hospitalizacija i povećavaju troškove lečenja. Životni vek ovih bolesnika je skraćen i oni najčešće umiru usled značajnog slabljenja rada srca i malignih poremećaja ritma. Za održavanje funkcije LK od značaja je sinhronizovani rad obe srčane komore kao i rad pretkomora, pa pojava atrijske fibrilacije ili poremećaja sprovođenja (blok leve grane Hisovog snopa) mogu da dovedu do akutne dekompenzacije ovih bolesnika.

Pre uvođenja savremenog lečenja srčane insuficijencije, mortalitet ovih bolesnika je iznosio 60-70% u toku 5 godina, uz česte hospitalizacije, dok je primena neurohumoralne blokade znatno poboljšala njihovu prognozu, smanjila mortalitet i broj hospitalizacija za 30-50% [14-17].

2.6. Procena težine srčane insuficijencije

Najčešće se težina srčane insuficijencije procenjuje na osnovu klasifikacije Njujorškog kardiološkog društva (NYHA klasifikacija) (**Tabela 1**):

Tabela 1. NYHA funkcionalna klasifikacija zasnovana na težini simptoma i fizičkoj aktivnosti

Klasa I	Bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija.
Klasa II	Postoji manje ograničenje fizičke aktivnosti, bolesnik se oseća dobro kada miruje ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije.
Klasa III	Bolesnik ima značajno ograničenje fizičke aktivnosti, oseća se dobro u mirovanju, ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma
Klasa IV	Pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju se tegobe ili su simptomi srčane insuficijencije prisutni u mirovanju a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu

2.7. Klinički oblici

Postoje nekoliko kliničkih oblika srčane insuficijencije, među kojima postoji preklapanje. Više od ovih oblika se može javiti kod jednog bolesnika u različitim stadijumima bolesti. Ukoliko su bolesnici bez pogoršanja i sa adekvatnom terapijom u poslednjih mesec dana, smatraju se stabilnim a ukoliko je došlo do pogoršanja koristi se termin srčana dekompenzacija. Novonastala srčana insuficijencija može da nastane akutno (akutni infarkt miokarda), ili se razvija postepeno u dužem periodu. Bolesnici mogu imati simptome i znake srčane insuficijencije u okviru oboljenja koje se u potpunosti povlači (miokarditis) ili potpuni oporavak nastaje posle primene lekova.

Asimptomatska srčana disfunkcija predstavlja sistolnu disfunkciju LK bez simptoma srčane insuficijencije.

Akutna srčana insuficijencija je akutna kardiogena dispneja koju karakterišu znaci plućne kongestije, uključujući edem pluća. Ovo stanje se odnosi i na kardiogeni šok.

Hronična srčana insuficijencija je patofiziološko stanje, koje nastaje postepeno i u kome postoji smanjena inotropna funkcija miokarda.

Kod reverzibilne (intermitentne) srčane insuficijencije se postojeći simptomi i znaci srčane insuficijencije povlače na medikamentoznu terapiju i nastupaju periodi kliničkog poboljšanja.

Kod ireverzibilne (trajne) srčane insuficijencije i pored intenzivne medikamentozne terapije nema perioda kliničkog poboljšanja i bolest je progresivna do smrtnog ishoda.

Insuficijencija levog srca se karakteriše kongestijom pluća jer leva komora ne može da istisne onoliko krvi koliko se plućna cirkulacija puni iz desne komore.

Insuficijencija desnog srca se karakteriše sistemskim kongestivnim promenama, sindromom porasta pritiska u venskom sistemu (nabrekle vene vrata, hepatomegalija i periferni edemi).

2.8. Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije

Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije zahteva potvrdu prisustva simptoma i znakova ove bolesti, kao i objektivne dokaze postojanja strukturnog ili funkcionalnog oštećenja miokarda (Tabela 2).

Tabela 2. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije

Za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa smanjenom EFLK neophodno je da postoje:

1. Tipični simptomi srčane insuficijencije
2. Tipični znaci srčane insuficijencije^a
3. Snižena EFLK

Dijagnoza srčane insuficijencije sa očuvanom EFLK se zasniva na:

1. Tipičnim simptomima srčane insuficijencije
2. Tipičnim znacima srčane insuficijencije^a
3. Normalnoj ili blago sniženoj EFLK i LK normalne veličine
4. Postojanju relevantnog strukturnog oboljenja srca (hipertrofija LK /dilatacija leve predkomore) i/ili dijastolna disfunkcija

Legenda: ^aZnaci mogu biti odsutni u ranim fazama srčane insuficijencije i kod bolesnika na diuretskoj terapiji

2.8.1. Simptomi i znaci

Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije je zbog nespecifičnosti simptoma, naročito u ranim stadijumima bolesti, veoma teško (Tabele 3 i 4.). Ortopneja i paroksizmalna noćna dispneja, iako specifične, nisu česte kod bolesnika sa blažim oblicima srčane insuficijencije, pa su manje senzitivne [20].

Znakovi srčane insuficijencije koji su posledica retencije soli i vode nisu specifični a periferni otoci mogu imati i druge uzroke i takođe se povlače posle primene diuretika. Specifični znaci popuštanja srca, nabrekle vene vrata i pomeranje vrha srca ulevo se teže otkrivaju, i mogu se lako prevideti [20,21].

Kod gojaznih, starih i kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, simptomi i znaci srčane insuficijencije se teško prepoznaju [21].

Tabela 3: Tipični simptomi i specifični znaci srčane insuficijencije

Tipični simptomi	Specifični znaci
Nedostatak vazduha	Povišen jugularni venski pritisak
Otroпноја	Hepatojugularni refluks
Paroksizmalna noćna dispneja	Treći srčani ton (ritam galopa)
Smanjena tolerancija napora	Iktus pomeren lateralno
Zamor, slabost, malaksalost	Šum na srcu
Otoci zglobova	

Tabela 4: Manje tipični simptomi i znaci srčane insuficijencije

Manje tipični simptomi	Manje specifični znaci
Noćni kašalj	Periferni edemi (zglobovi, ekstremiteti, skrotumi)
Sviranje u grudima	Krepitacije na plućima
Porast telesne težine (> 2 kg/nedeljno)	Oslabljen disajni šum i tmuli perkutorni zvuk na bazama pluća (pleuralni izliv)
Gubitak u telesnoj težini (u uznapredovalim oblicima)	Tahikardija
Osećaj otečenosti	Nepravilan puls
Gubitak apetita	Tahipneja (> 16 udaha/min)
Konfuzija (naročito kod starijih)	Hepatomegalija
Depresija	Ascites
Palpitacije	Kaheksija
Sinkopa	

Anamnestički podaci imaju veliki značaj u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije. Ovaj sindrom se retko sreće kod bolesnika koji nemaju faktore rizika za njeno nastajanje, a znatno je češća kod osoba koji imaju podatke o ranijem srčanom oboljenju [6,7,21].

Utvrđivanje uzroka srčane insuficijencije, kao i identifikacija precipitirajućih faktora i pridruženih oboljenja je veoma značajna jer ovi faktori određuju kliničku sliku i tok bolesti. Procena simptoma i znakova bolesti je posebno važna u praćenju odgovora na terapiju

Težina simptoma ne mora da koreliše sa smanjenjem funkcije LK, pa bolesnici sa blagim simptomima mogu imati visok rizik od pogoršanja bolesti, hospitalizacije i smrtnog ishoda [9-11]. Simptomi mogu biti varijabilni tako da se stanje bolesnika sa blagim simptomima može pogoršati ako se pojavi aritmija, dok se simptomi kod bolesnika sa plućnim edemom mogu brzo poboljšati posle primene diuretika. Pogoršanje simptoma povećava rizik hospitalizacije i smrtnog ishoda i zahteva brzu primenu terapije.

2.8.2. Opšte dijagnostičke metode

Postoji saglasnost da opšte dijagnostičke metode za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije imaju nivo dokaza C.

Dijagnostičke metode koje se preporučuju kod svih bolesnika sa sumnjom na srčanu insuficijenciju

Preporuka	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Ehokardiogram, da bi se utvrdio stepen oštećenja srčane strukture i funkcije, odredila EFLK i njena dijastolna funkcija	I	C
Dvanaestokanalni EKG, da bi se utvrdili srčani ritam i frekvencija, morfologija QRS kompleksa i njegovo trajanja, kao i druge promene	I	C
Biohemijske analize krvi (određivanje vrednosti natrijuma, kalijuma, kalcijuma, uree, kreatinina kao i procena glomerularne filtracije, transaminaza, bilirubina, feritina/TIBC) i određivanje hormona štitaste žlezde	I	C
Krvna slika	I	C
Natriuretski peptidi (BNP, NT-pro BNP ili MR pro ANP)	IIa	C
Teleradiografija srca i pluća	IIa	C

Dijagnostičke metode koje se preporučuju kod nekih bolesnika sa sumnjom na srčanu insuficijenciju

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Magnetna rezonancija srca (stepen strukturnog i funkcionalnog oštećenja srca), određivanje EFLK i dijastolne funkcije LK, utvrđivanje stanja miokarda (gde ehokardiogram nije pouzdan)	I	C
Koronarografija (ishemično oboljenje srca, procena za revaskularizaciju)	I	C
Perfuziona scintigrafija miokarda i testovi ishemije (ehokardiografska, MR, SPECT ili PET) (ishemično oboljenje srca, procena za revaskularizaciju)	IIa	C
Kateterizacija levog i desnog srca (kandidati za mehaničku potporu LK i transplantaciju srca)	I	C
Test fizičkim opterećenjem (ishemično oboljenje srca, procena za revaskularizaciju)	IIa	C

Legenda:* Kod bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom treba odrediti i vrednosti troponina i D dimera, a može biti indikovana i kateterizacija desnog srca

2.8.3. Dijagnostičke metode koje se preporučuju kod svih bolesnika sa sumnjom na srčanu insuficijenciju

Ehokardiogram pruža pouzdane podatke o veličini srčanih šupljina, sistolnoj i dijastolnoj funkciji komora, debljini zidova i stanju valvula [19,22-23]. Ove informacije su neophodne za odluku o najboljem lečenju. EKG daje jasan uvid u srčani ritam i frekvenciju, poremećaje sprovođenja, hipertrofiju zidova leve komore i stanje miokarda. Normalan EKG isključuje postojanje sistolne srčane insuficijencije, tako da je verovatnoća da bolesnik sa normalnim EKG-om i akutnom dispnejom ima srčanu insuficijenciju manja od 2% [24,25]. Kod bolesnika sa hroničnim simptomima i normalnim EKG-om ova verovatnoća je nešto veća i iznosi 10-14% (**Tabela 5.**).

Biohemijske i hematološke analize su korisne da bi se isključila anemija kao precipitirajući faktor razvoja srčane insuficijencije i zbog bezbednosti primene ACEI i ARB (bubrežna funkcija, kalijemija).

Tabela 5. Najčešće abnormalnosti u EKG-u u srčanoj insuficijenciji

Abnormalnost	Uzrok	Dalji klinički postupak
Sinusna tahikardija	Dekompenzovani, anemija, povišena temperatura, hipertireoza	Utvrđivanje precipitirajućeg uzroka, laboratorijske analize
Sinusna bradikardija	Beta-blokada, digoksin, ivabradin antiaritmici, hipotireoza, <i>sick sinus</i> sindrom	Procena terapije, laboratorijske analize
Atrijalna tahikardija/flater/fibrilacija	Hipertireoza, infekcije, oboljenja mitralnog zaliska, dekompenzovani, IM	Usporiti provođenje preko AV čvora, antikoagulantna terapija, konverzija lekovima, elektrokonverzija, kateter ablacija
Ventrikularne aritmije	Ishemija, IM, kardiomiopatije, miokarditis, hipokaliemija, hipomagnezemija intoksikacija digitalisom	Laboratorijske analize, testovi fizičkim naporom, testovi perfuzije/vijabilnosti, koronarografija, elektrofiziološka ispitivanja, ICD
Ishemija/IM	Ishemično oboljenje srca	Ehokardiografija, troponin, testovi fizičkim naporom, testovi perfuzije/vijabilnosti, koronarografija, revaskularizacija
Patološki Q zupci	IM, hipertrofična kardiomiopatija blok leve grane, pre-eksitacija	Ehokardiografija, testovi fizičkim naporom, testovi perfuzije/vijabilnosti, koronarografija
Hipertrofija LK	Hipertenzija, oboljenja aortnog zaliska, hipertrofična kardiomiopatija	Ehokardiografija/MR
AV blok	IM, toksičnost lekova, miokarditis, sarkoidoza, genetske kardiomiopatije (laminopatija, dezminopatija), lajmska bolest	Procena terapije, za sistemske bolesti porodična anamneza/genetsko testiranje, moguć pejsmejker ili ICD
Niska voltaža	Gojaznost, emfizem pluća, perikardni izliv, amiloidoza	Ehokardiografija/MR, RTG grudnog koša
Trajanja QRS kompleksa >120 ms ili LBBB morfologija	Električna i mehanička dissinhronija	Ehokardiografija CRT-P, CRT-D

2.8.4. Natriuretski peptidi

U postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije određivanje koncentracije natriuretskih peptida ima veliki značaj, jer su simptomi bolesti nespecifični a ehokardiogram može biti nedostupan [19,22]. Nivo natriuretskih peptida raste sa starenjem, može biti snižen kod gojaznih [18], a normalne vrednosti kod nelečenih bolesnika isključuju postojanje značajnog srčanog oboljenja [26-28]. Kod bolesnika sa novonastalom ili pogoršanjem srčane insuficijencije, granična vrednost NT pro BNP je 300 pg/mL, a za BNP 100 pg/mL, dok je kod hroničnog oblika srčane insuficijencije, granična vrednost za NT-pro BNP je 125 pg/ml, a za BNP 35 pg/ml. U drugoj grupi bolesnika senzitivnost i specifičnost navedenih testova je manja [29-33].

2.8.5. Teleradiografija srca i pluća

Ova metoda ima ograničenu vrednost u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije, posebno kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK. Značajna je u diferencijalnoj dijagnozi bolesti pluća i može da ukaže na postojanje plućne kongestije i edema pluća.

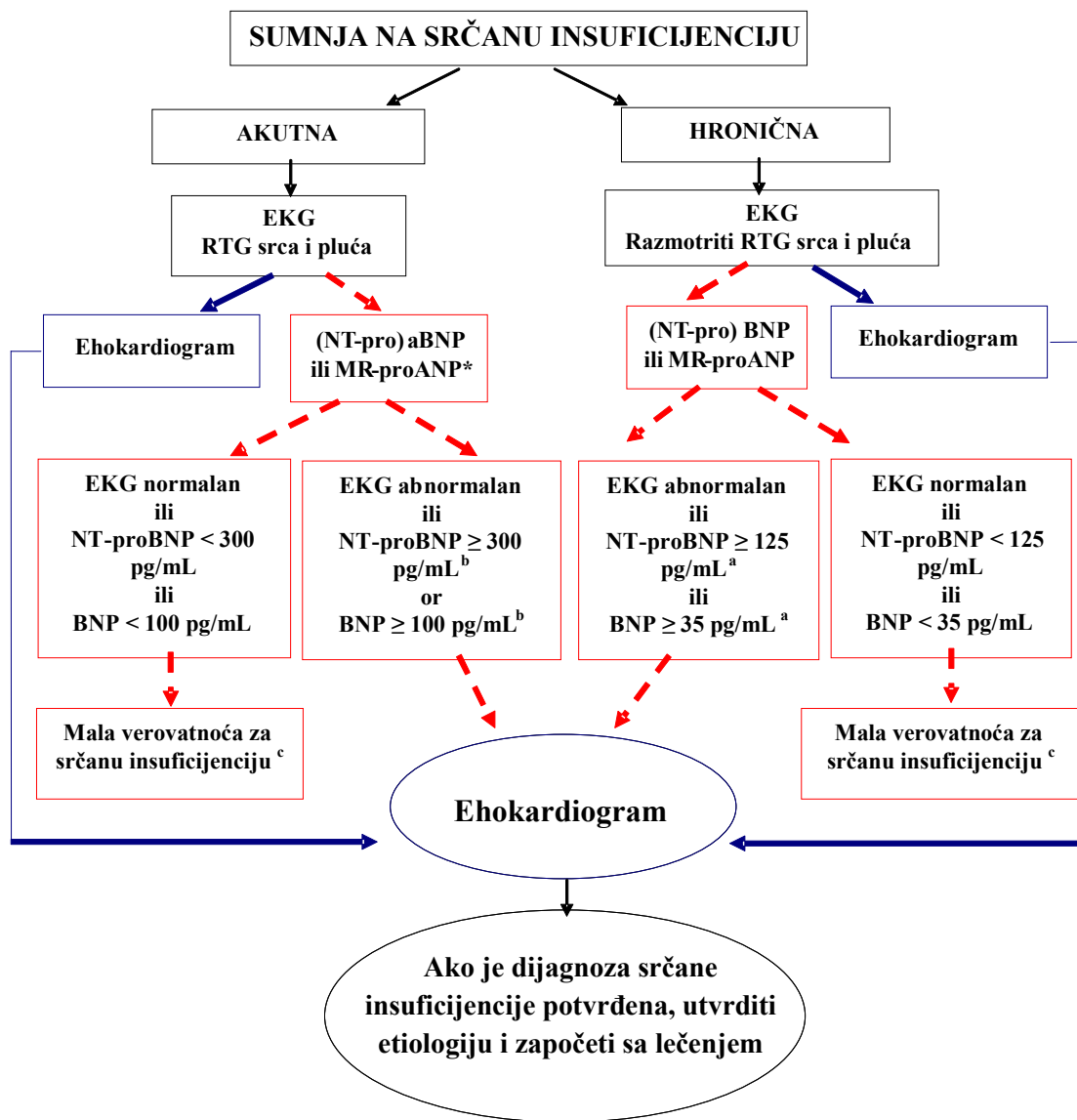
2.8.6. Rutinske laboratorijske analize

Određivanje hormona štitaste žlezde može da ukaže na njeno oboljenje, što je značajan precipitirajući faktor za pogoršanje srčane insuficijencije. Povišena glikemija može ukazati na novootkriveni dijabetes, a povišene vrednosti transaminaza mogu biti posledica kongestije jetre što je značajno ukoliko se primenjuje terapija varfarinom i amiodaronom. Laboratorijske analize su značajne i radi procene efikasnosti lečenja, posebno diuretika (elektrolitni disbalans) i ACEI/ARB (hiperkalemija).

2.8.7. Algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije

Algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije/disfunkcije LK prikazan je na **Slici 1**. Kod hemodinamski nestabilnih bolesnika (uključujući i kardiogeni šok), kao i kod onih sa naglo nastalim simptomima neophodan je ehokardiografski pregled. Ako se kod ovih bolesnika određuju natriuretski peptidi, kao granične treba koristiti više vrednosti. Kod bolesnika kod kojih se simptomi razvijaju postepeno preporučuje se snimanje EKG-a i određivanje natriuretskih peptida (kao granične treba koristiti niže vrednosti), da bi se postavila indikacija za ehokardiografski pregled [23,24]. Ako postoji podatak o postojanju ranijeg srčanog oboljenja treba odmah uraditi ehokardiogram.

Slika 1. Algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije



Legenda: * U akutnoj fazi može da se koristi MR-proANP (granične vrednosti 120 pmol/L); ^a Granične vrednosti za natriuretske peptide su odabrane da bi se smanjio broj lažno pozitivnih rezultata; ^b Drugi razlozi povećanih vrednosti natriuretskih peptida u akutnoj fazi su akutni koronarni sindrom, atrialne ili ventrikularne aritmije, plućna embolija i HOBP sa povećanim pritiscima u desnom srcu, bubrežna insuficijencija i sepsa, starost (> 75 godina), hipertrofija leve komore; ^c Lečenje može da smanji koncentraciju netriuretskih peptida i njihova koncentracija ne mora da bude značajno povećana kod srčane insuficijencije sa očuvanom EFLK.

3. Značaj neinvazivnih i invazivnih metoda u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije

Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije zahteva primenu neinvazivnih i invazivnih metoda, kako kardioloških, tako i ne-kardioloških. Ehokardiografija je, zbog svoje pouzdanosti, dostupnosti, sigurnosti i cene najpouzdanija i najčešće primenjivana [34-37]. Složeni slučajevi mogu zahtevati primenu više metoda u zavisnosti od pouzdanosti i kontraindikacija. Neophodno je da izvođenje i tumačenje rezultata ovih metoda vrše kompetentni i iskusni stručnjaci [38].

Tabela 6. Različite dijagnostičke tehnike u srčanoj insuficijenciji

	EHO	MR	KAT	SPECT	MDCT	PET
Morfologija/funkcija						
LK: EDV	++	+++	++	++	++	-
ESV	++	+++	++	++	+	-
EF	++	+++	++	++	+	-
Masa	++	+++	+	+	++	-
DK:EDV	++	+++	++	-	++	-
ESV	++	+++	++	-	+	-
EF	++	+++	++	-	+	-
Masa	++	+++	-	-	++	-
LK dijastolna disfunkcija	++	+	+++	+	-	-
Asinhronija	++ (*)	+	+	+	-	-
Etiologija						
Koronarna bolest:						
Ishemija	++ (*) ^{a,b}	+++ (*)	+++ (*) ^b	++ (*)	-	++
Hibernacija	++ ¹	+++	-	++ (*)	-	++ (*)
Ožiljak	++ ¹	+++ (*)	-	++ (*)	-	++ (*)
Koronarna anatomija	-	-	+++	-	+++ (*)	-
Valvularna: stenoza	+++ (*)	+	+++	-	++ ^c	-
regurgitacija	+++	++	+	-	-	-
Miokarditis	+	+++	+++ ^d	-	-	+
Hipertrofična KMP	+++	++	++	-	-	-
Dilataciona KMP	+++	++	++	-	-	-
Inflamatorna	+	+++	+++ ^d	-	-	-
Aritmogena KMP DK	++	+++	+++ ^d	-	+	-
Restriktivna KMP						
Perikarditis	++ ^e	++ ^f	++ ^e	-	++ ^g	-
Neklasifikovane KMP						
Takotsubo	+	++	+++	-	-	-

Legenda: + pokazuje diagnostičku vrednost u odnosu na specifičnost i senzitivnost testa, potrebnu tehnologiju i potencijalne sporedne efekte. Ukoliko se mogu uraditi dva testa, preporučuje se onaj sa većim brojem pluseva; * označava dokaz baziran na multicentričnim studijama (sa EMEA i/ili FDA monitoringom); ^a stres (dobutamin) ehokardiografija; ^b rezerva

koronarnog protoka ili Doppler merenje rezerve protoka; ^c uz merenja aortnog anulusa za implantaciju TAVI; ^d endomiokardna biopsija; ^e hemodinamska evaluacija(konstrikcija); ^f opisuje aktivnost bolesti (i odgovor na lečenje) na osnovu MR; ^g kalcifikacije

Tabela 7. Prednosti i mane različitih dijagnostičkih tehnika u srčanoj insuficijenciji

	EHO	MR	KAT	SPECT	MDCT	PET
Prednosti	Široko dostupan Lako prenosiv Nema zračenja Relativno niska cena	Dobar kvalitet slike ^h Nema zračenja	Pristupačan	Pristupačan	Pristupačan	Dobar kvalitet slike ⁱ
Mane	Potreban eho prozor Ograničena primena kod aritmija	Manje pristupačan Kontraindikacije ^k Funkcionalna analiza	Zračenje Invazivnost	Zračenje Ograničena primena kod aritmija	Zračenje Kvalitet slike	Zračenje Manje pristupačan

Legenda: ^h dobar kvalitet nezavisno od telesne građe bolesnika; ⁱ dobra korekcija atenuacije; ^k strana metalna tela na specifičnim mestima (oko) i uređaji

3.1. Ehokardiografija

Ehokardiografija pruža pouzdane informacije o morfologiji miokarda (volumeni, geometrija i masa), perikarda, zalistaka i aorte, kao i funkciji srca (globalna i regionalna kontraktilnost desne i LK, dijastolna funkcija LK, funkcija srčanih zalistaka). Danas se u klinici primenjuju različite ehokardiografske tehnike: dvo i tro-dimenzionalna ehokardiografija, pulsni i kontinuirani Doppler, kolor i tkivni Doppler.

3.1.1. Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa smanjenom EFLK

Najčešći i najpouzdaniji ehokardiografski metod za izračunavanje EFLK je apikalni dvoosovinski “metod diska” (“*biplane*”, modifikovano Simpsonovo pravilo). Ovaj metod se može primeniti kada postoji jasno ograničena i vidljiva endokardijalna granica LK, dok se kod bolesnika sa slabom (<80%) vidljivošću endokardijalne granice LK preporučuje korišćenje kontrastnog ehokardiografskog sredstva. Manju kliničku vrednost imaju metode po *Teicholz*-u i *Quinones*-u, kao i metoda frakcionalnog miokardnog skraćanja (“*fractional shortening*”). Od značaja može biti i tro-dimenzionalna tehnika određivanja volumena LK, kao i određivanje zidnog indeksa pokretljivosti LK (“*motion score index*”). Drugi korisni parametri kontraktilnosti LK su: anularni pokreti mitralne valvule tokom sistole (*mitral annular plane systolic excursion* -

MAPSE); sistolne tkivne brzine (*systolic tissue Doppler velocities*) i određivanja tkivnih deformacija (*strain i strain rate*). Tehnike deformacije su mnogo senzitivnije u određivanju manjih poremećaja sistolne funkcije u odnosu na konvencionalno određenu EFLK, ali imaju značajne nedostatke u standardizaciji i reproducibilnosti. Vrednost EFLK uvek treba tumačiti u sveobuhvatnom kliničkom kontekstu [34-37].

3.1.2. Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom EFLK

Dijagnoza srčane insuficijencije sa očuvanom EFLK se najpouzdanije postavlja Doppler ehokardiografskim pregledom. Parametri dijastolne funkcije LK zavise od niza fizioloških varijanti kao što su godine života, pol, telesna težina i srčana frekvenca. Ova dijagnoza se može ehokardiografski potvrditi merenjem nekoliko parametara dvo-dimenzionalnog i Doppler ehokardiograma. Utvrđivanje strukturalnih (hipertrofija LK i dilatacija leve predkomore) i funkcionalnih abnormalnosti je neophodno da bi se sa sigurnošću postavila ehokardiografska dijagnoza dijastolne disfunkcije [39,40].

Konsenzus dokument Evropskog Udruženja za srčanu insuficijenciju i ehokardiografiju navodi da je najpouzdaniji parametar za postavljene dijagnoze dijastolne disfunkcije leve komore odnos E/E' , gde je E rana brzina protoka kroz mitralnu valvulu, a E' rana brzina dijastolnog skraćanja. Ova dijagnoza je potvrđena kada je odnos E/E' veći od 15, dok je ona malo verovatna ako je taj odnos manji od 8. Kada je odnos E/E' između 8 i 15 dijagnoza dijastolne disfunkcije je suspektna, ali su za njenu definitivnu potvrdu potrebna ostala ehokardiografska merenja. Ona podrazumevaju merenje indeksa volumena leve pretkomore i kada je on veći od 40 ml/m² to govori u prilog postojanja dijastolne disfunkcije. Dijagnoza dijastolne disfunkcije leve komore se sa sigurnošću može isključiti ako je ovaj indeks manji od 29 ml/m². Za potvrdu dijagnoze dijastolne disfunkcije od značaja su takođe indeks mase zida leve komore, koji, ukoliko je veći od 122 g/m² kod muškaraca i 149 g/m² kod žena, može potvrditi ovu dijagnozu. Kao pomoćni kriterijum može se koristiti odnos rane i kasne brzine protoka kroz mitralni zalistak (E/A), koji kada je veći od 0,5 potvrđuje dijagnozu [41].

3.2 Transezofagealna ehokardiografija

Kada ehokardiografski pregled ne pruža pozdane podatke (gojazni, bolesnici sa opstruktivnom bolešću pluća, bolesnici na veštačkoj ventilaciji), može se primeniti TEE. Ova metoda se najčešće koristi kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom koja je udružena sa valvularnim i urođenim srčanim manama i kod onih sa sumnjom na endokarditis i trombozu leve predkomore (atrijalna fibrilacija).

3.3. Ehokardiografski stres test

Stres ehokardiografija, fizičkim opterećenjem ili primenom lekova, imaju veliku senzitivnost u utvrđivanju ishemičnog oboljenja srca i vijabilnog miokarda. Može se primeniti i u proceni težine aortne stenoze kod bolesnika sa niskom EFLK. Skromnu kliničku vrednost ima

određivanje dijastolne funkcije LK u toku fizičkog opterećenja, čija je senzitivnost veća nego procena ove funkcije u mirovanju [39,42].

3.4. Magnetna rezonanca srca

MR omogućava precizno prikazivanje strukture i funkcije srca. Ona je „zlatni standard“ u određivanju mase miokarda, volumena i regionalnog kontraktiliteta zidova LK. Značajna je kod bolesnika kod kojih je ehokardiografija, iz tehničkih razloga, nepouzdana (loš ehokardiografski prozor) i kod onih sa inflamatornim i infiltrativnim bolestima srca. Primenjuje se takođe i kod bolesnika sa bolestima perikarda, tumorima srca, kardiomiopatijama i kod kompleksnih kongenitalnih srčanih mana (**Tabela 6**). Ova tehnika je skupa, često nije dostupna i ne može se primeniti kod bolesnika sa metalnim implantatima i ugrađenim aparatima. MR je kontraindikovana kod bolesnika sa klaustrofobijom, srčanim aritmijama i sniženom glomerularnom filtracijom ($GFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$) [43-46].

3.5. Singl foton emisiona kompjuterizovana tomografija, radionuklidna ventrikulografija, pozitron emisiona tomografija i kompjuterizovana tomografija srca

SPECT je pouzdana tehnika za procenu ishemije i vijabilnosti miokarda kod bolesnika ishemijskom bolešću srca. PET sama, ili u kombinaciji sa drugim tehnikama se može koristiti za ispitivanje koronarnog protoka i vijabilnosti miokarda i smatra se „zlatnim standardom“ u ispitivanju vijabilnosti miokarda. Nedostaci ove metode su visoka cena pregleda, mali broj PET uređaja i ciklotrona i značajno zračenje bolesnika. CT pruža neinvazivnu informaciju o stenozama na koronarnim arterijama, ali je nije sasvim pouzdana i povezana je zračenjem bolesnika [47].

3.6. Selektivna koronarografija

Ova metoda je neophodna kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i anginoznim tegobama, kod onih koji su preživeli srčani zastoj, kao i kod onih koji su kandidati za revaskularizaciju miokarda. Kod ovih bolesnika je neophodno predhodno dokazivanje postojanja vijabilnog miokarda, čija bi se funkcija revaskularizacijom popravila. U toku selektivne koronarografija, ukoliko za to postoji indikacija, moguće je uraditi procenu protoka kroz koronarnu arteriju (FFR) koja daje podatke o funkcionalnom značaju koronarne stenozе. Selektivna koronarografija je indikovana kod bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom (akutni plućni edem i kardiogeni šok) i akutnim koronarnim sindromom, kao i kod onih sa valvularnim manama kod kojih se planira kardiohirurška intervencija, da bi se isključile lezije na koronarnim arterijama [48].

4. Dodatne dijagnostičke metode

4.1. Test opterećenja

Test opterećenja omogućava procenu tolerancije napora i funkcionalne rezerve za fizičko opterećenje, kao i razjašnjenje uzroka tegoba, kao što su otežano disanje i umor [49]. Najčešće se upotrebljavaju šestominutni test hodanja, test opterećenja fizičkim naporom na ergo-biciklu i pokretnoj traci. Analiza razmene gasova pomaže u diferencijalnoj dijagnozi između srčane slabosti i plućnih bolesti i neophodna je u diferencijalnoj dijagnozi. Određivanje maksimalne potrošnje kiseonika je od koristi i za procenu kandidata za transplantaciju srca. Normalna tolerancija napora kod bolesnika koji ne dobijaju lekove isključuje dijagnozu srčane insuficijencije, mada nije utvrđena korelacija između parametara tolerancije napora i hemodinamskih pokazatelja u miru, uključujući i EFLK [50].

4.2. Ambulatorni elektrokardiografski Holter monitoring

Ambulatorno elektrokardiografsko praćenje (u toku 24 ili 48 časova) je značajno u proceni bolesnika sa aritmijama ili bradikardijama (palpitacije ili sinkope) kao i u praćenju komorske frekvencije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Ova metoda je veoma korisna za identifikovanje tipa, učestalosti i trajanje prekomorskih i komorskih aritmija, epizoda neme ishemije, ali i poremećaja sprovođenja koje mogu uzrokovati ili pogoršati srčanu insuficijenciju. Ambulatorno elektrokardiografsko praćenje pomaže u boljoj titraciji doza BB i u donošenju odluke o dodatnom uvođenju digitalisa ili ivabradina u terapiju [1].

4.3. Genetsko testiranje

Sve je veći značaj genetskog skrininga i genetskih savetovališta u srčanoj insuficijenciji, posebno u primarnim kardiomiopatijama [51]. Genetsko testiranje se preporučuje bolesnicima sa dilatativnom kardiomiopatijom i AV blokom ili porodičnom anamnezom iznenadne smrti, kod kojih može biti indikovana rana profilaktička implantacija kardioverter defibrilatora. U ovoj grupi se ponekad može utvrditi postojanje mutacije odgovorne za kardiomiopatiju sa lošom prognozom (mutacije gena za lamin A/C).

4.4. Kateterizacija srca i endomiokardna biopsija

Kateterizacija srca i endomiokardna biopsija su indikovani kod sumnje na inflamatorno oboljenje miokarda i infiltrativne bolesti srčanog mišića, ali i u diferencijalnoj dijagnozi restriktivne kardiomiopatije i konstriktivnog perikarditisa, ukoliko prethodno neinvazivno ispitivanje nije bilo dovoljno za postavljanje dijagnoze (**Tabela 6**) [52].

5. Prognoza srčane insuficijencije

Veliki broj parametara ima prognostički značaj u srčanoj insuficijenciji (**Tabela 8**). Neki od njih se lako određuju i široko su dostupni (starost, etiologija, NYHA klasa, EFLK, postojanje komorbiditeta i koncentracije natriuretskih peptida u plazmi) [53-59]. Ovi parametri se menjaju tokom vremena, što utiče na prognozu i ima klinički značaj kod bolesnika indikovanih za interventne ili hirurške procedure i transplantaciju srca. Prognozu bolesti treba da zna ne samo bolesnik, već i njihova porodica i osobe koje se brinu o njihovoj nezi.

Tabela 8. Prognostički markeri u srčanoj insuficijenciji

Demografski podaci, istorija i fizički pregled

Starost, pol, etnička pripadnost, NYHA klasa, indeks telesne mase.

Znaci zastoja, povećan jugularni venski pritisak, treći srčani ton, nizak sistolni krvni pritisak, tahikardija.

Dijabetes melitus, bubrežna disfunkcija, depresija.

Ishemijska etiologija srčane insuficijencije, raniji IM.

Rutinski laboratorijski testovi

Natrijum u serumu, enzimi jetre, bilirubin, kreatinin/ klirens kreatinina/eGFR, urea,

albumini, mokraćna kiselina, hemoglobin, troponin I/T, odnos albumina i kreatinina u urinu

Neurohormoni, citokini i drugi biohumoralni faktori^a

Aktivnost renina u plazmi, angiotenzin II, aldosteron, kateholamini, endotelin-1, adrenomedulin, vazopresin/ko-peptin, citokini, sST-2, galektin-3, markeri kolagena

Elektrokardiografske promene

Širina QRS kompleksa, hipertrofija LK, atrijalna fibrilacija, kompleksne komorske aritmije, varijabilnost srčane frekvencije

Ehokardiografski/RTG/MR parametri

Unutrašnje dimenzije LK i frakciono skraćanje, kardiotorakalni indeks, regionalni indeks pokretljivosti zida LK (promenljiv^b), EFLK, restriktivno punjenje, disfunkcija desne komore (promenljiv^b), znaci inflamacije ili deponovanja gvožđa na MR, amiloidoza (kinetika na MR), verifikacija ishemije, vijabilnosti i aritmogenog substrata

Testovi opterećenja/hemodinamski parametri

VO₂, VE/VCO₂, predviđeni/dostignuti maksimum (normalno > 20 mL/kg/min^c), 6-minutni test hodanja (normalno > 600 m^c), srčani indeks (normalno > 2.5 l/min/m²), end-diastolni pritisak u levoj komori/plućni kapilarni pritisak (normal < 12 mmHg)

Legenda: ^aRazličiti peptidi, uključujući C-terminalni, N-terminalni i srednje-regionalni su prognostički prediktori; ^bZbog različite metodologije referentne vrednosti ne mogu biti date; ^cFunkcionalni kapacitet varira u skladu sa prethodnom utreniranošću, starošću i polom; vrednosti su date kao smernice za starije (> 65 godina)

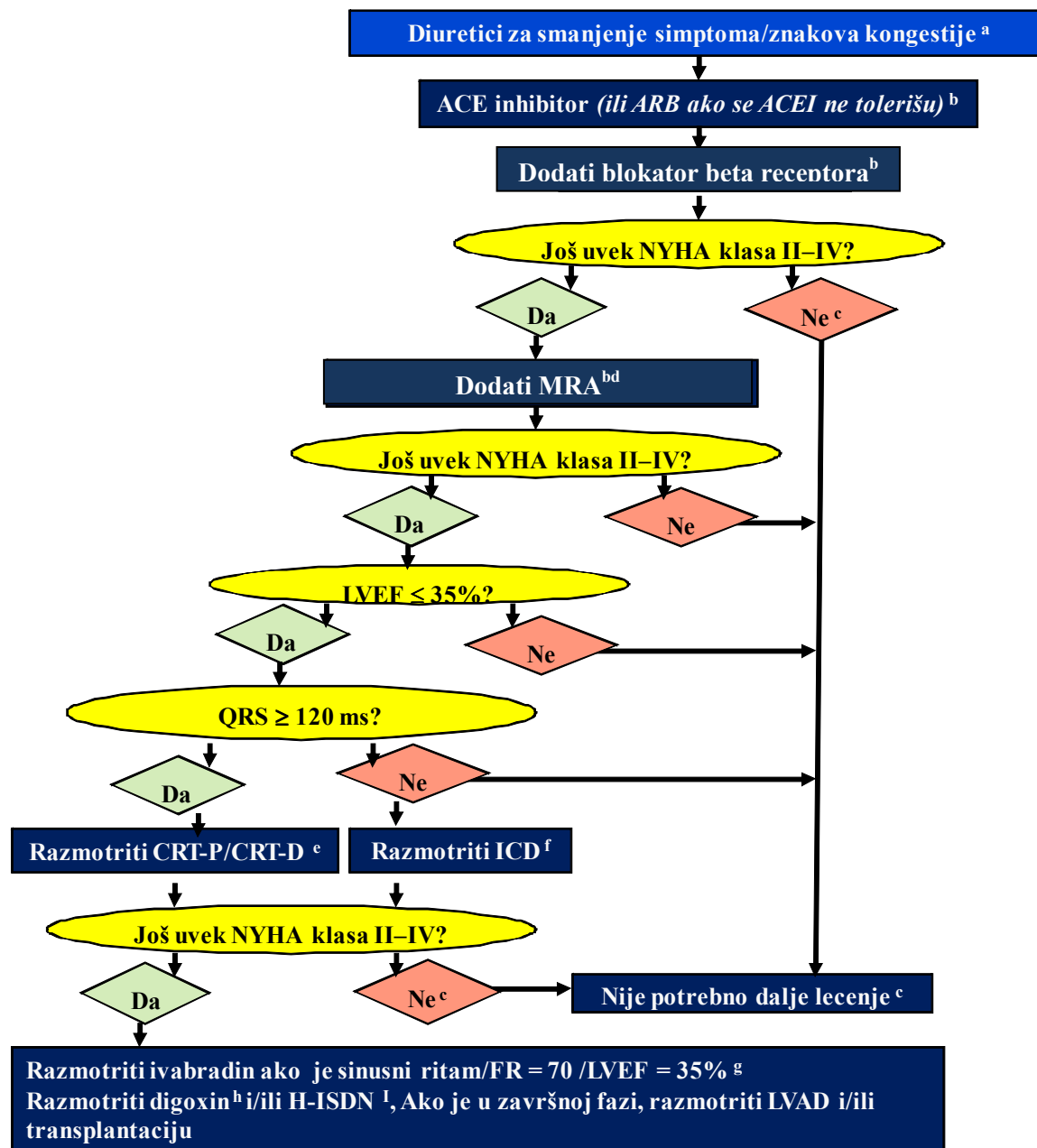
6. Medikamentozno lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore

6.1. Ciljevi lečenja srčane insuficijencije

Lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (sistolna srčana insuficijencija) ima za cilj smanjenje simptoma i znakova bolesti, smanjenje broja hospitalizacija i smanjenje mortaliteta [60]. Utvrđena je značajna korelacija između smanjenja broja hospitalizacija i smanjenja mortaliteta i reverzije remodelovanja leve komore i smanjenja koncentracije natriuretskih peptida [61,62]. Pored navedenog, poboljšanje kvaliteta života i povećanje funkcionalnog kapaciteta predstavljaju značajan efekat savremene terapije [63].

Na **slici 2** prikazan je algoritam lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK. Primena neurohumoralnih antagonista ACEI, ARB, BB i MRA je indikovana kod svih bolesnika sa sistolnom srčanom insuficijencijom. Ovi lekovi se često kombinuju sa diureticima, koji smanjuju simptome i znake kongestije.

Slika 2. Algoritam za lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA klasa II-IV)



Legenda: ^aDiuretici se koriste za smanjenje kongestije ali ne smanjuju rehospitalizaciju i/ili mortalitet; ^bLečiti sa dozama na osnovu preporuka ili koje se maksimalno tolerišu; ^cAsimptomatski bolesnici sa EFLK ≤ 35% i predhodnim IM treba razmotriti ICD; ^dAko se MRA ne tolerišu dodati ARB uz ACEI; ^eU zavisnosti od NYHA klase, QRS, EFLK i tipa bloka; ^fNe kod NYHA klase IV; ^gI kod onih koji ne mogu da uzimaju BB; ^hDigoksin može da se koristi i ranije u kontroli frekvencije kod bolesnika sa AF – obično sa BB; ⁱKombinacija hidralazin i izosorbid dinitrat se koristi i ranije kod bolesnika koji ne tolerišu ACEI i ARB

6.2. Lečenje srčane insuficijencije sa smanjenom EFLK

Opšte je prihvaćeno da kombinacija ACEI, BB i diuretika ima najbolji klinički efekat i treba je primeniti što je moguće pre nakon postavljanja dijagnoze. ACEI imaju umeren uticaj na remodelovanje LK, dok BB dovode do značajnog poboljšanja EFLK. BB imaju i antiishemijski efekat i efikasniji su u smanjenju rizika od naprasne srčane smrti i smanjenju ukupnog mortaliteta.

Lekovi indikovani kod svih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA II-IV)

Preporuka	Klasa preporuka	Nivo dokaza
ACEI se preporučuju uz BB, za sve bolesnike sa EFLK \leq 40% u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta	I	A
BB se preporučuju uz ACEI (ili ARB ako se ACEI ne podnose), kod svih bolesnika sa EFLK \leq 40% u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta	I	A
MRA se preporučuju kod prezistentnih simptoma (NYHA klasa II–IV) i EFLK \leq 35%, uprkos lečenju ACEI (ili ARB ako se ACEI ne tolerišu) i BB u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta	I	A

6.2.1. Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima

Dve kontrolisane studije CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) [64] i SOLVD-treatment (*Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment*) [65] su uključile oko 2800 bolesnika sa umerenom do teškom simptomatskom srčanom insuficijencijom, na terapiji diuretikom i digoksinom, dok je samo oko 10% bolesnika bilo je na terapiji BB. Lečenje sa ACEI je smanjilo mortalitet (smanjenje relativnog rizika 27% u CONSENSUS i 16% u SOLVD-treatment studiji). U studiji SOLVD-treatment primena ovih lekova je smanjila RR za hospitalizaciju za 26%. Smanjenje mortaliteta kod bolesnika sa blagom do umerenom srčanom insuficijencijom (SOLVD-treatment) je iznosilo 4,5%, dok je kod bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom (CONSENSUS) iznosilo 14,6%.

Studija ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival*) [66], u koju je bilo uključeno 3164 bolesnika sa umerenom do teškom srčanom insuficijencijom je ispitivala efekat različitih doza lizinopрила. Smanjenje RR za smrtni ishod ili hospitalizaciju je bilo 15% u grupi na visokoj dozi lizinopрила u poređenju sa grupom na niskoj dozi.

ACEI su imali povoljan klinički efekat kod bolesnika sa asimptomatskom srčanom insuficijencijom i/ili sistolnom disfunkcijom LK nakon akutnog IM [67]. U studiji SOLVD-prevention na 4228 bolesnika sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom LK, smanjenje RR od smrtnog ishoda ili rizika od hospitalizacije je iznosilo 20%. U studijama koje su obuhvatile bolesnike sa IM, a u kojima je korišćen kaptopril - SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*), ramipril - AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) i trandolapril - TRACE

(*TRAndolapril Cardiac Evaluation*) smanjenje RR od smrtnog ishoda iznosilo je 26%, a smanjenje RR od smrtnog ishoda ili hospitalizacije je bilo 27% [68].

ACEI mogu da uzrokuju pogoršanje bubrežne funkcije, hiperkalijemiju, simptomatsku hipotenziju, kašalj i retko angioedem. ACEI treba koristiti kod bolesnika sa očuvanom bubrežnom funkcijom ($\leq 221 \mu\text{mol/L}$ ili $\leq 2,5 \text{mg/dL}$ ili $\text{eGFR} \geq 30 \text{mL/min/1.73m}^2$) i normalnim nivoom kalijuma.

6.2.2. Blokatori beta receptora

Sa BB je kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom urađeno više randomizovanih kliničkih studija nego sa ACEI. Tri najveće kliničke studije su bile: CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*), i MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*). One su uključile skoro 9000 bolesnika sa umerenom do teškom formom srčane insuficijencije od kojih je više od 90% dobijalo i ACEI ili ARB [69-73].

Primena BB u ovim studijama je dovela do smanjenja mortaliteta (smanjenje RR 34% u svakoj studiji) i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije (smanjenje RR 28–36%) u toku jedne godine od započinjanja lečenja. Uz to, u studijama COPERNICUS i MERIT-HF zabeleženo je i poboljšanje simptoma kod bolesnika na terapiji BB u odnosu na one koji su koristili samo ACEI ili ARB.

Jednogodišnji mortalitet kod bolesnika sa umerenom do teškom formom srčane insuficijencije (CIBIS II i MERIT-HF) je iznosio 4.3%, dok je u studiji COPERNICUS (bolesnici sa teškom srčanom insuficijencijom) jednogodišnji mortalitet bio 7.1%.

SENIORS studija (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure*) u koju je bilo uključeno 2128 bolesnika preko 70 godina starosti i sa EFLK 35% (36% ispitanika) je ispitala efekte nebivolola kod ovih bolesnika. Utvrđeno je smanjenje RR za smrtni ishod ili hospitalizaciju od 14%, bez uticaja na mortalitet [74]. Ovi rezultati su bili u skladu sa US karvedilol studijama kod bolesnika sa EFLK $\leq 40\%$ nakon akutnog IM gde je smanjenje RR za mortalitet u karvedilol grupi bio 23% u toku perioda od 1.3 godine praćenja [75].

Lečenje BB treba započeti kod stabilnih bolesnika, sa postepenim povećanjem doze do ciljne ili do one koja se maksimalno podnosi. Smatra se da je adekvatna blokada beta receptora postignuta ukoliko je srčana frekvenca 55-60 udara u minuti [76].

6.2.3. Antagonisti mineralokortikoidnih/aldosteronskih receptora

Studija RALES (*The Randomized Aldactone Evaluation Study*) [77] sprovedena na 1663 bolesnika sa EFLK $\leq 35\%$ i NYHA klasom III je ispitala efekat spironolaktona, uz dodatak konvencionalnoj terapiji. Njeni rezultati su pokazali smanjenje RR od smrtnog ishoda od 30% i smanjenje RR za hospitalizaciju od 35% u toku 2 godine od započinjanja lečenja, dok je smanjenje mortaliteta nakon 2 godine bilo 11.4%.

Studija EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure*) [78] je uključila 2737 bolesnika NYHA klase II i EFLK $\leq 30\%$, na terapiji ACEI, ARB (ili oba) uz BB. Lečenje eplerenonom je dovelo do smanjenja RR od smrtnog ishoda ili hospitalizacija za 27%. Smanjenje RR je registrovano i za sveukupan mortalitet (24%), kardiovaskularni mortalitet (24%), hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka (23%) kao i hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije (42%).

Dobijeni rezultati su u skladu sa studijom EPHEsus (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) koja je bila sprovedena na 6632 bolesnika sa EFLK $\leq 40\%$ sa srčanom insuficijencijom, IM i dijabetesom [79]. Lečenje eplerenonom je smanjivalo RR od smrtnog ishoda za 15%.

Primena spironolaktona i eplerenona može da dovede do hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije, pa ih treba koristiti kod bolesnika sa normalnom bubrežnom funkcijom i normalnim nivoom kalijuma u krvi. Poželjno je praćenje elektrolita i bubrežne funkcije.

Spironolakton može da izazove nelagodnost ili uvećanje dojki kod muškaraca (kod 10% u studiji RALES-*Randomized Aldactone Evaluation Study*), što se ne javlja pri primeni eplerenona.

Tabela 9. Doziranje neurohumoralnih antagonista na osnovu randomizovanih studija

Lek	Početna doza (mg)	Ciljna doza (mg)
ACE inhibitor		
Kaptopril ^a	6.25 t.i.d.	50-100 b.i.d.
Enalapril	2.5 b.i.d.	10-20 b.i.d.
Lizinopril ^b	2.5-5.0 o.d.	20-30 o.d.
Ramipril	2.5 o.d.	5 b.i.d.
Trandolapril ^a	0.5 o.d.	4 o.d.
Beta blokator		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Karvedilol	3.125 b.i.d.	25-50 b.i.d.
Metoprolol sukcinat (CR/XL)	15.5/25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^c	1.25 o.d.	10 o.d.
ARB		
Candesartan	4 ili 8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan ^{b,c}	50 o.d.	150 o.d.
MRA		
Eplerenone	25 o.d.	50 o.d.
Spirolacton	25 o.d.	25-50 o.d.

Legenda: ^aDoziranje ACEI na osnovu studija nakon IM; ^bViša doza smanjuje morbiditet/mortalitet u odnosu na nižu, ali ne postoje randomizovane studije pa je optimalna doza nesigurna; ^cLečenje ne dovodi do smanjenja kardiovaskularnog ili ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom ili nakon IM

6.2.4. Drugi lekovi kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK

Za ove lekove ne postoji dokaz da dovode do smanjenja mortaliteta, ali većina dovodi do smanjenja simptoma i/ili hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, pa se u kliničkoj praksi smatraju dobrom alternativom ili dodatnom terapijom kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

Drugi lekovi kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA II-IV)

Preporuka	Klasa preporuka	Nivo dokaza
ARB		
Smanjenje broja hospitalizacija i mortaliteta kod bolesnika sa EFLK $\leq 40\%$, koji ne podnose ACEI (uz BB i MRA)	I	A
Smanjenje broja hospitalizacija i mortaliteta kod bolesnika sa EFLK $\leq 40\%$ i perzistentnim simptomima (NYHA klasa II–IV) i pored lečenja ACEI i BB, ako ne podnose MRA ^a	I	A
Ivabradin		
Smanjenje broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom, frekvencijom $\geq 70/\text{min}$ i EFLK $\leq 35\%$ i perzistentim simptomima (NYHA klasa II–IV) pored lečenja adekvatnim dozama BB, ACEI (ili ARB) ili MRA (ili ARB)	IIa	B
Smanjenje broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom, frekvencijom $\geq 70/\text{min}$ i EFLK $\leq 35\%$ koji je podnose BB	IIb	C
Digitalis		
Smanjenje broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom i EFLK $\leq 45\%$ koji ne podnose BB (ivabradin alternativa ako je frekvencija $\geq 70/\text{min}$), uz ACEI i MRA	IIb	B
Smanjenje broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom i EFLK $\leq 45\%$ kod bolesnika sa perzistentnim simptomima (NYHA class II–IV) pored adekvatnog lečenja BB, ACEI (ili ARB) ili MRA (ili ARB)	IIb	B
H-ISDN		
Ako se ACEI ili ARB ne podnose u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta bolesnika sa EFLK $\leq 45\%$ i dilatiranom LK (ili EFLK $\leq 35\%$) uz BB i MRA	IIb	B
Smanjenje broja hospitalizacija i mortaliteta bolesnika sa EFLK $\leq 45\%$ i dilatiranom LK (ili EFLK $\leq 35\%$) i perzistentnim simptomima (NYHA klasa II–IV) pored adekvatnog lečenja BB, ACEI (ili ARB) ili MRA (ili ARB)	IIb	B
Može se razmotriti primena n-3 PUFA ^b u cilju smanjenja rizika od smrtnog ishoda i hospitalizacija zbog kardiovaskularnih uzroka kod bolesnika lečenih sa ACEI (ili ARB), BB i MRA	IIb	B

Legenda: ^aU CHARM-Added studiji, kandesartan je doveo do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta; ^bU navednim studijama; GISSI-HF nije imala limit za EFLK

6.2.5. Blokatori angiotenzina II

ARB su alternativa za bolesnike koji ne podnose ACEI [80]. Oni se ne preporučuju kao terapija prvog izbora kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i EFLK $\leq 40\%$ koji ostaju simptomatični

uprkos optimalnoj terapiji sa ACEI i BB. Ovakav klinički pristup je zasnovan na rezultatima studije EMPHASIS-HF, gde je eplerenon doveo do većeg smanjenja morbiditeta/mortaliteta u odnosu na bolesnike koji su dobijali ARB. Takođe u studijama RALES i EMPHASIS-HF, primena MRA je dovela do smanjenja ukupnog mortaliteta, koje nije utvrđeno kod bolesnika kod kojih je ARB primenjen zajedno sa ACEI i BB.

Dve randomizirane studije - Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) i CHARM-Added su uključile 7600 bolesnika sa blagom do teškom formom srčane insuficijencije, u kojima je ARB (valsartan i candesartan), bio primenjivan uz ACEI (kod većine bolesnika) i sa BB (kod manjeg broja) [81,82]. ARB je smanjio RR od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije (smanjenje RR 24% u Val-HeFT i 17% u CHARM-Added), ali ne i rizik ukupne hospitalizacije. RR smrtnog ishoda od kardiovaskularnih uzroka je u CHARM-Added bio manji za 16%. Apsolutni rizik za mortalitet/morbiditet je u CHARM-Added bio 4.4%, a u Val-HeFT 3.3%. U obe studije su poboljšani simptomi i kvalitet života bolesnika.

U CHARM-Alternative studiji, u kojoj je ispitivan kandesartan na 2028 bolesnika sa EFLK $\leq 40\%$, koji nisu podnosili ACEI, terapija ovim lekom je dovela do smanjenja RR za hospitalizaciju od 23% [83].

Studija ELITE II (*Evaluation of Losartan In The Elderly II*) [84] nije potvrdila prednosti primene losartana nad kaptoprilom. Rezultati studije HEAAL (*Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) [85] su ukazali na prednost veće u odnosu na manju dozu losartana (150 mg prema 50 mg dnevno), što je potvrđeno i u studiji ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival*).

U studiju VALIANT (*Valsartan In Acute myocardial infarction trial*) [86], je ušlo 14703 bolesnika sa srčanom insuficijencijom posle akutnog IM, koji su lečeni kaptoprilom, valsartanom ili kombinacijom ova dva leka. Nije bilo razlike u efikasnosti valsartana i kaptoprila. Slične rezultate je imala i studija OPTIMAAL (*Optimal Therapy in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) [87].

6.2.6. Ivabradin

Ivabradin je lek koji inhibira I_f kanale sinusnog čvora. Njegov glavni farmakološki efekat je usporavanje srčane frekvencije kod bolesnika u sinusnom ritmu.

U studiju SHIFT (*The Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*) je ušlo 6588 bolesnika NYHA klase II–IV, u sinusnom ritmu, sa frekvencijom $\geq 70/\text{min}$, i EFLK $\leq 35\%$ [88]. Bolesnici su bili na terapiji diureticima, digitalisom, ACEI (79%), ARB (14%), BB (90%) i MRA (60%). Rezultati su ukazali na smanjenje RR za hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije od 26%, dok smanjenja RR za mortalitet nije bilo. Smanjenje apsolutnog rizika za mortalitet/morbiditet je iznosilo 4.2%. Ivabradin je takođe doveo do popravljavanja funkcije LV i kvaliteta života. Oko 5% bolesnika na ivabradinu je imalo simptomatsku bradikardiju u poređenju sa 1% u placebo grupi. Smetnje sa vidom (fosfeni) su zabeležene kod 3% bolesnika na ivabradinu i kod 1% u placebo grupi.

U studiji BEAUTIFUL (*MorBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction*) na 10917 bolesnika sa ishemičnim oboljenjem srca i EFLK < 40%, ivabradin nije doveo do smanjenja mortaliteta, učestalosti IM ili hospitalizacija zbog srčane slabosti [89].

6.2.7. Digitalis

Kod bolesnika sa simptomatskom srčanom insuficijencijom i atrijalnom fibrilacijom, digitalis može da se koristi za usporavanje brzog ritma komora. Ovaj lek može da se koristi i kod bolesnika u sinusnom ritmu sa simptomatskom srčanom insuficijencijom i EFLK \leq 40% [113].

Studija DIG (*Digitalis Investigation Group*) je ispitivala 6800 bolesnika sa EFLK \leq 45% i NYHA klasom II–IV na digoksinu, diureticima i ACEI [90]. Digoksin nije smanjio ukupnu smrtnost, ali je smanjio RR od hospitalizacije zbog pogoršanja srčane insuficijencije od 28%, sa smanjenjem apsolutnog rizika od 7.9%. Ovi nalazi su u skladu sa meta-analizama manjih studija koje su pokazale da digitalis smanjuje simptome i sprečava pogoršanje stanja [91].

6.2.8 Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata

U V-HeFT-I studiji, urađenoj na 642 bolesnika koje su dobijali prazosin ili H-ISDN uz diuretik i digitalis [92], (nisu bili na BB, ACEI i MRA), nije dokazan povoljan efekat ovih lekova na mortalitet. Kod H-ISDN grupe, primećeno je smanjenje ukupnog mortaliteta od 22% (smanjenje apsolutnog rizika 5.3%), bolja tolerancija fizičkog kapaciteta i poboljšanje EFLK.

A-HeFT studija, na 1050 bolesnika crne rase, NYHA klase III-IV koji su uz H-ISDN dobijali i dodatnu terapiju (diuretici (90%), digitalis (60%), ACEI (70%), ARB (17%), BB (74%) i spironolakton (39%)) [93] dokazano je značajno smanjenja mortaliteta (smanjenje RR 43%, smanjenje apsolutnog rizika 4.0%), smanjenje rizika od hospitalizacije od 33% i poboljšanje kvaliteta života.

U V-HeFT-II studiji, u koju je ušlo 804 bolesnika, NYHA klase II –III, upoređivan je enalapril i H-ISDN [94] zabeležen je trend povećanja ukupnog mortaliteta u H-ISDN grupi tokom perioda praćenja od 2.5 godine (povećanje RR 28%).

Najčešći neželjeni efekti primene H-ISDN su bili glavobolja, vrtoglavica/hipotenzija, mučnina i artralgija.

6.2.9. Omega-3 polinezasićene masne kiseline

U studiji GISSI-HF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto miocardico-heart failure*) PUFA u kojoj je ispitivano 6975 bolesnika, NYHA klase II–IV i EFLK \leq 40%, koji su dobijali n-3 PUFA uz standardnu terapiju [95] zabeleženo je smanjenje RR za mortalitet ili hospitalizaciju od 8%. Nije bilo povoljnih efekata na hospitalizaciju. U studiji GISSI-Prevenzione [96], u koju je ušlo 11324 bolesnika posle akutnog IM, zabeleženo je smanjenje RR

za mortalitet, IM ili moždani udar od 10%. U studiji OMEGA [97] na 3851 bolesnika, 3–14 dana nakon IM nije zabeležena razlika između placebo i n-3 PUFA grupe.

6.3. Lekovi kod kojih nisu dokazani korisni efekti kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA II-IV)

6.3.1. Statini, inhibitori renina, oralni antikoagulantni lekovi

U studiji CORONA (*The Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*), na 5011 bolesnika NYHA klase II–IV, ishemijske etiologije, EFLK $\leq 40\%$ i starosti ≥ 60 , primena rosuvastatina nije dovela do smanjenja kardiovaskularne smrtnosti, IM ili moždanog udara, kao ni do smanjenja ukupnog mortaliteta [98].

U studiji GISSI-HF, u koju je ušlo 4574 bolesnika NYHA klase II–IV, EFLK $\leq 40\%$, koji su dobijali rosuvastatin uz standardnu terapiju ACEI/ARB (94%), BB (63%) i spironolaktonom (40%), nije zabeleženo smanjenje ukupnog mortaliteta i hospitalizacija [99].

Direktni inhibitor renina (aliskiren) se ispituje u dve randomizovne kliničke studije, pa se za sada ne preporučuje kao alternativa ACEI ili ARB [100,101].

Osim kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (i u slučaju srčane insuficijencije sa očuvanom i smanjenom EFLK), ne postoje dokazi da primena oralnih antikoagulatnih lekova smanjuje mortalitet/morbiditet u poređenju sa placebom ili aspirinom.

6.4. Lekovi kontraindikovani kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA II-IV)

Preporuka	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Thiazolidinedioni (glitazoni) dovode do pogoršanja srčane insuficijencije i povećavaju rizik za hospitalizaciju	III	A
Kalcijumski antagonisti (osim amlodipina and felodipina) imaju negativan inotropni efekat i mogu da dovedu do pogoršanja srčane insuficijencije	III	B
NSAID i COX-2 inhibitori mogu da dovedu do zadržavanja natrijuma i tečnosti u organizmu, pogoršavaju bubrežnu funkciju i srčanu insuficijenciju	III	B
Dodavanje ARB (ili inhibitora renina) kombinaciji ACEI i MRA se ne preporučuje zbog rizika od bubrežne disfunkcije i hiperkalemije	III	C

6.5. Diuretici

Diuretici izazivaju povećano izlučivanje natrijuma i vode, smanjuju volumen cirkulirajuće krvi i minutnu volumen. Bolesnici mogu da nauče da prilagođavaju dozu diuretika na osnovu praćenja simptoma/znakova kongestije i svekodnevnog merenja telesne težine.

Uticaj diuretika na mortalitet i morbiditet u srčanoj insuficijenciji nisu proučavani u kliničkim randomiziranim studijama. Oni smanjuju dispneju i edem, pa se preporučuju kod bolesnika sa znacima i simptomima kongestije, nezavisno od EFLK.

Diuretici Henleove petlje imaju jači i kraći efekat na diurezu u odnosu na tiazidne diuretike, koji izazivaju blažu i produženu diurezu. Tiazidni diuretici su manje efikasni kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Diuretici Henleove petlje su efikasni kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom sa smanjenom EFLK i mogu se kombinovati sa tiazidnim diureticima.

Diuretici koji štede kalijum su od izuzetnog kliničkog značaja u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Oni se mogu kombinovati sa tiazidnim ili diureticima Henleove petlje, jer deluju sinergično u homeostazi elektolita. Diuretici koji dovode do izlučivanja kalijuma mogu da se koriste u kombinaciji sa ACEI (ili ARB) i MRA, kada nadoknada kalijuma nije potrebna. Ozbiljna hiperkaliemija može da nastane ako se diuretici koji štede kalijum ili suplementi kalijuma uzimaju u kombinaciji sa ACEI (ili ARB) i MRA. Zajednička primena ACEI, MRA i ARB se ne preporučuje

Doze najčešće upotrebljivanih diuretika su predstavljene na **tabeli 10**.

Tabela 10. Doziranje diuretika kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom i smanjenom EFLK

Diuretik	Početna doza (mg)		Uobičajena dnevna doza (mg)	
Diuretici Henleove petlje^a				
Furosemid	20-40		40-240	
Bumetanid	0.5-1.0		1-5	
Torasemid	5-10		10-20	
Tiazidni diuretici^b				
Bendroflumetiazid	2.5		2.5-10	
Hidrohlorotiazid	25		12.5-100	
Metolazon	2.5		2.5-10	
Indapamid ^c	2.5		2.5-5	
Diuretici koji štede kalijum^d				
	+ACEi/ARB	-ACEi/ARB	+ACEi/ARB	-ACEi/ARB
Spironolakton/eplerenon	12.5-25	50	50	100-200
Amilorid	2.5	5	5-10	10-20
Triamteren	25	50	100	200

Legenda: ^aOralna ili intravenska; prilagoditi dozu u skladu sa volelijom/težinom; preterane doze mogu da dovedu do oštećenje bubrega i ototoksičnosti; ^bNe koristiti tiazidne diuretike ako je eGFR < 30 mL/min, osim kada se ne daju zajedno sa diureticima Henleove petlje; ^cIndapamid je netiazidni sulfonamid; ^dMRA treba da imaju prednost u odnosu na druge diuretike koji štede kalijum zbog njihovog povoljnog efekta na mortalitet i morbiditet;

6.6. Higijensko-dijetetske mere

Srčana slabost zahteva dugotrajno lečenje pa bolesnik mora da promeni i poboljša životne navike. Bolesnik treba da smanji unos soli, masnoća i alkohola, uz češće i manje obroke. U srčanoj slabosti treba redukovati prekomernu težinu. Međutim, nenameran nagli gubitak težine može da znači da teška srčana slabost izaziva gubitak mišićne mase ili da je doza diuretika prevelika. Preporučeni unos tečnosti je 1.5-2 l/dan. Ako bolesnik zbog srčane slabosti dobija lekove za izmokravanje, gubi se kalijum, pa treba dodavati preparate kalijuma ili unositi hranu bogatu kalijumom. Bilo koji oblik blage fizičke aktivnosti je koristan. Bolesnik treba da se pre početka vežbanja, ukoliko povećava intenzitet napora ili vrstu vežbi posavetuje sa lekarom. Hodanje, vožnja bicikla ili plivanje su najkorisnije aktivnosti. Vežbanje treba započeti polako a zatim postepeno povećavati intenzitet. Ukoliko se pojavi nedostatak vazduha, vrtoglavica, bol u grudima, mučnina ili preznojavanje napor je suviše veliki i vežbanje treba prekinuti. Ne treba vežbati posle većeg obroka niti praznog stomaka (najbolje 1-2 sata posle manjeg obroka). Izbegavati aktivnosti koje zahtevaju da se zadrži dah, da se sagne i kod kojih je potreban iznenadan veliki napor. Pušenje remeti sposobnost krvi da prenosi kiseonik, doprinosi deponovanju masti u arterijama i razvoju njihovog suženja, izaziva skupljanje krvnih sudova i tako pogoršava srčanu slabost. Nikada nije kasno da bolesnik prekine sa pušenjem. Bolesnici sa srčanom slabošću mogu da putuju bez ograničenja, ako je njihovo stanje stabilno. Dugotrajno sedenje u avionu može dovesti do oticanja nogu i grčeva, pa se preporučuje često istezanje i kretanje u toku leta. Preporučuju se kompresivne čarape u cilju sprečavanja duboke venske tromboze. Većina osoba sa srčanom slabošću može bezbedno da vozi auto. Ako postoji podatak o nesveticama ili gubicima svesti potrebna je pažljiva procena rizika. Profesionalni vozači moraju da idu na redovne provere sposobnosti, a u nekim slučajevima im može biti zabranjeno da voze. Pejsmejker nije prepreka za obnavljanje vozačke dozvole. Procena radne sposobnosti zavisi od uzroka i ozbiljnosti srčane slabosti, kao i opisa radnog mesta. Broj radnih sati i težinu posla treba prilagoditi zdravstvenom stanju, a kod težih bolesnika može da bude potrebno pre vremena penzionisanje. Respiratorne infekcije (grip ili zapaljenje pluća) pogoršavaju srčanu slabost. Zbog toga se većini bolesnika preporučuje redovna vakcinacija. Većina stabilnih bolesnika može da ima normalan seksualni život.

7. Medikamentozno lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom

Nema pouzdanih kliničkih dokaza o lečenju koje dovodi do smanjenja morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK, pa je zbog toga medikamentozno lečenje ovih bolesnika slično kao i kod bolesnika sa sniženom EFLK. Lečenje komorbiditeta koji su često udruženi sa ovim oblikom srčane insuficijencije, kao što su arterijska hipertenzija, miokardna ishemija, dijabetes melitus i atrijska fibrilacija su od najvećeg kliničkog značaja.

Primena diuretika se nije pokazala pouzdana kod ovih bolesnika. Verapamil je poboljšao simptome kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK [102]. BB mogu biti od koristi kod ovih bolesnika ako imaju atrijsku fibrilaciju.

U studiji CHARM-Preserve (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity trial*), koja je uključila 3023 bolesnika, kandesartan nije doveo do smanjenja mortaliteta ili broja hospitalizacija zbog srčane insuficijencije [103].

U PEP-CHF studiji (*Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure trial*) u koju je ušlo 850 bolesnika sa srčanom insuficijencijom, perindopril nije doveo do smanjenja mortaliteta ili broja hospitalizacija zbog srčane insuficijencije [104].

I-Preserve studija (*Irbesartan in heart failure with preserved systolic function trial*), u kojoj je bilo 4128 bolesnika i koja je ispitivala irbesartan, nije dokazala smanjenje stope mortaliteta ili hospitalizacije zbog srčane slabosti, IM, nestabilne angine, aritmije ili moždanog udara [105].

8. Uloga implantabilnih kardioverter-defibrilatora i resinhronizacione terapije u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom ejakcionom frakcijom leve komore

8.1. Implantabilni kardioverter defibrilatori

Kod oko 50% bolesnika sa srčanom insuficijencijom uzrok mortaliteta je iznenadna smrt, koja nastaje najčešće zbog komorskih aritmija, a retko zbog poremećaja sprovođenja, kao što su bradikardija i asistolija. Zbog toga je prevencija iznenadne smrti jedan od najvažnijih ciljeva u lečenju srčane slabosti. Lečenje ACEI/ARB i BB smanjuje ali ne eliminiše rizik od iznenadne smrti. Lečenje pojedinim grupama antiaritmika ne samo što ne smanjuje, već može i da poveća ovaj rizik [106]. Najefikasnija prevencija iznenadne smrti nastale usled komorskih aritmija u srčanoj insuficijenciji postiže se primenom ICD uređaja.

Preporuke za implantaciju ICD uređaja kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Sekundarna prevencija: Ugradnja ICD kod bolesnika sa komorskom aritmijom koja uzrokuje hemodinamsku nestabilnost, sa očekivanim preživljavanjem >1 godine, da bi se smanjio rizik od iznenadne smrti	I	A
Primarna prevencija: Ugradnja ICD kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), EFLK ≤ 35%, uprkos lečenju optimalnom medikamentnom terapijom ≥ 3 meseca, kod kojih je očekivano preživljavanje >1 godine, da bi se smanjio rizik od iznenadne smrti		
<ul style="list-style-type: none">ishemijska etiologija, > 40 dana od akutnog IMneishemijska etiologija	I I	A B

ICD smanjuju smrtnost kod bolesnika koji su preživeli srčani zastoj i kod bolesnika sa ponavljanim simptomatskim komorskom aritmijama. Njihova upotreba se preporučuje kod ovih bolesnika, nezavisno od stepena redukcije EFLK, ako su zadovoljavajućeg funkcionalnog kapaciteta i očekivanog preživljavanja dužeg od jedne godine [107].

Studija SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) uključila je 2521 bolesnika sa dilatativnom KMP ishemijskog i neishemijskog porekla, EFLK ≤ 35% i NYHA funkcionalnom klasom II ili III. Ovi bolesnici su bili randomizovani u tri grupe: placebo, terapija amiodaronom ili ugradnja ICD, uz standardnu terapiju ACEI/ARB (96%) i BB (69%), bez upotrebe MRA [108]. Ugradnja ICD je smanjila RR od smrti za 23%, dok upotreba amiodarona nije smanjila smrtnost. Apsolutno smanjenje RR od smrti nakon ugradnje ICD je bilo 6,9%.

Studija MADIT-II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) [109], na bolesnicima sa preležanim IM i EFLK <30% (59% sa funkcionalom klasom NYHA II ili III), primenila je standardnu medikamentoznu terapiju sa ili bez ugradnje ICD. Ugradnja defibrilatora je smanjila RR od srčane smrti za 31%, samo posle 40 dana od IM [110-111].

Studija DEFINITE (*Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*), na 458 bolesnika sa srčanom insuficijencijom neishemijske etiologije nije pokazala smanjenje mortaliteta, pa je zbog toga nivo dokaza kod ovih bolesnika IB [112].

Ugradnju ICD treba razmotriti najmanje posle 3 meseca optimalne medikamentne terapije, ukoliko se održava niska EFLK. Ugradnja defibrilatora nije indicirana kod NYHA IV bolesnika koji ne reaguju na medikamentnu terapiju, nisu kandidati za resinhronizacionu terapiju, ugradnju uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu, niti za transplantaciju srca.

Posle ugradnje ICD, potrebno je bolesnika uputiti u princip rada ovog uređaja i upozoriti na moguće komplikacije, a pre svega na moguće elektrošokove [113]. U slučaju daljeg pogoršanja srčane insuficijencije ICD može biti deaktiviran na zahtev bolesnika i njegove porodice.

8.2. Resinhronizaciona terapija

Više randomizovanih studija je pokazalo da resinhronizaciona terapija doprinosi poboljšanju kod bolesnika sa umerenom (NYHA II klasa) [114,115] i izraženom srčanom insuficijencijom [116,117]. Ukoliko je očekivano vreme preživljavanja bolesnika duže od godine, ukoliko su u sinusnom ritmu, sa produženim QRS kompleksom (≥ 150 ms), blokom leve grane i niskom ejskcionom frakcijom (EFLK <30%), nezavisno od tegoba, indicirano je lečenje resinhronizacionom terapijom.

Primena resinhronizacione terapije kod bolesnika sa blokom desne grane i atrijalnom fibrilacijom još uvek nije u potpunosti klinički prihvaćena. Isto se odnosi na bolesnike sa srčanom insuficijencijom i sniženom EFLK, kojima je indicirana ugradnja standardnog pejsmejкера, a nema indikacija za resinhronizacionu terapiju [1], kao i kod bolesnika sa QRS kompleksom <120 ms [118,119].

Preporuke za primenu resinhronizacione terapije kod bolesnika sa sinusnim ritmom, srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA klasa III i IV) uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
QRS sa morfologijom bloka leve grane CRT-P/CRT-D se preporučuje kod bolesnika u sinusnom ritmu, dužinom QRS-a ≥ 120 ms i morfologijom bloka leve grane, EFLK $\leq 35\%$, kod kojih je očekivano preživljavanje >1 godine	I	A
QRS bez morfologije bloka leve grane CRT-P/CRT-D treba uzeti u razmatranje kod bolesnika u sinusnom ritmu sa QRS dužinom ≥ 150 ms, nezavisno od njegove morfologije, i EFLK $\leq 35\%$, kod kojih je očekivano preživljavanje >1 godine	IIa	A

Preporuke za primenu resinhronizacione terapije kod bolesnika sa sinusnim ritmom, srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA klasa II) uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
QRS sa morfologijom bloka leve grane CRT, bolje CRT-D, se preporučuje kod bolesnika sa sinusnim ritmom, dužinom QRS-a ≥ 130 ms i morfologijom bloka leve grane, EFLK $\leq 30\%$, kod kojih je očekivano preživljavanje >1 godine	I	A
QRS bez morfologije bloka leve grane CRT, bolje CRT-D, treba uzeti u razmatranje kod bolesnika u sinusnom ritmu sa QRS dužinom ≥ 150 ms, nezavisno od njegove morfologije, i EFLK $\leq 30\%$, kod kojih je očekivano preživljavanje >1 godine	IIa	A

Studije COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*) i CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study*) su randomizovale 2333 bolesnika (NYHA klasa III ili IV) u grupu sa optimalnom medikamentnom terapijom ili u grupu resinhronizaciona terapija i optimalna medikamentna terapija [116,117]. Bolesnici u studiji COMPANION bili su u sinusnom ritmu, sa EFLK $\leq 35\%$, dužinom QRS kompleksa od najmanje 120 ms i hospitalizacijom zbog srčane insuficijencije u protekloj godini. U studiji CARE-HF bolesnici su bili u sinusnom ritmu, sa EFLK $\leq 35\%$, dužinom QRS kompleksa ≥ 120 ms (ukoliko je QRS bio 120-149 ms određivani su ehokardiografski parametri asinhronije) i sa izmerenim end-dijastolnim dijametrom leve komore od najmanje 30 mm. Obe studije su pokazale da resinhronizaciona terapija smanjuje RR od smrti bilo kog uzroka i broja hospitalizacija zbog srčane insuficijencije (smanjenje RR od smrti u COMPANION 24% sa CRT-pejsmejkerom (CRT-P), 36% sa CRT-defibrilatorom (CRT-D), u CARE-HF 36% sa CRT-P). U CARE-HF studiji smanjenje RR od ponavljane hospitalizacije zbog simptoma srčane insuficijencije bilo je 52%. Ovo ukazuje na dodatni pozitivni efekat CRT-a uz optimalnu medikamentoznu terapiju. Apsolutno smanjenje rizika za kardiovaskularnu smrti ili rehospitalizaciju iznosio je za CRT-D 8,6% u COMPANION studiji i 16,6% za CRT-P u CARE-HF studiji. Najteži bolesnici imaju više mogućnosti za funkcionalno poboljšanje, pa oni sa klasom NYHA III ili IV imaju najširu indikaciju za ugradnju resinhronizacionog pejsmejkera.

Studije MADIT-CRT i RAFT su uključile 3618 bolesnika (preko 80% NYHA II) i poredile optimalnu medikamentnu terapiju sa ugradnjom ICD i optimalnu medikamentnu terapiju sa ugradnjom CRT-D pejsmejkera [114,115]. U MADIT-CRT su ušli bolesnici u sinusnom ritmu, sa EFLK $\leq 30\%$ i dužinom QRS kompleksa ≥ 130 ms, dok je RAFT uključio bolesnike sa LVEF $\leq 30\%$ i dužinom QRS kompleksa ≥ 120 ms. Obe studije pokazale su smanjenje RR od smrti ili rehospitalizacije zbog simptoma srčane insuficijencije (smanjenje RR 34% u MADIT-CRT i 25% u RAFT). Smanjenje ukupnog mortaliteta u RAFT studiji je iznosilo 25%. Apsolutno smanjenje rizika za smrt ili rehospitalizaciju zbog simptoma srčane insuficijencije bilo je 8,1% u MADIT-CRT i 7.1% u RAFT studiji. Na osnovu ovih rezultata može se zaključiti da

resinhronizacija poboljšava EFLK, kliničko stanje i kvalitet života. MADIT-CRT i RAFT su pokazali da je uspešnost resinhronizacione terapije najveća kod bolesnika sa blokom leve grane i dužinom QRS kompleksa ≥ 150 ms, što je potvrđeno ehokardiografskim analizama [120].

Preporuke za primenu resinhronizacione terapije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA klasa II-IV), atrijalnom fibrilacijom i indikacijom za ugradnju standardnog pejsmejkera

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Bolesnici sa permanentom atrijalnom fibrilacijom		
CRT-P/CRT-D bi mogao da bude od koristi kod bolesnika sa NYHA klasom III i IV, QRS ≥ 120 ms, EFLK $\leq 35\%$, kod kojih je očekivano preživljavanje >1 godine i ako postoji: <ul style="list-style-type: none"> • potreba za pejsingom zbog usporene komorske frekvencije • zavisnost od pejsinga zbog ablacije AV čvora • komorska frekvencija ≤ 60/min u miru i ≤ 90/min u naporu 	IIb IIa IIb	C B C
Bolesnici sa indikacijom za standardni pejsing i bez indikacije za resinhronizaciju		
Kod bolesnika sa očekivanim preživljavanjem >1 godine: <ul style="list-style-type: none"> • CRT bi trebalo razmotriti kod bolesnika sa NYHA klasom III ili IV, EFLK $\leq 35\%$, nezavisno od dužine QRS-a, da bi se smanjio rizik od pogoršanja srčane slabosti • CRT bi trebalo razmotriti kod bolesnika sa NYHA klasom II, EFLK $\leq 35\%$, nezavisno od dužine QRS-a, da bi se smanjio rizik od pogoršanja srčane slabosti 	IIa IIb	C C

Studija MUSTIC (MULTIsite STImulation in Cardiomyopathies) je obuhvatila 59 bolesnika sa srčanom insuficijencijom, sniženom EFLK i perzistentnom/permanentnom atrijalnom fibrilacijom, sporom komorskom frekvencijom, koja je zahtevala ugradnju stalnog pejsmejkera i dužinu QRS kompleksa ≥ 200 ms sa pejsingom [121]. Primarni cilj je bilo poređenje standardnog pejsinga i resinhronizacije u odnosu na šestominutni test hodanja. Rezultati nisu pokazali značajnu razliku među grupama. Studija RAFT je obuhvatila 229 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i komorskom frekvencijom ≤ 60 /min u miru i ≤ 90 /min za vreme šestominutnog testa hoda. Terapijski efekat resinhronizacije nije bio povezan sa osnovnim ritmom, ali je grupa bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom bila mala. Pored RAFT studije nekoliko nerandomizovanih, opservacionih studija pokazalo je pozitivan efekat resinhronizacije u atrijalnoj fibrilaciji [122].

Većina velikih randomizovanih studija nije obuhvatila bolesnike sa standardnom indikacijom za ugradnju pejsmejkera. Jedino je RAFT studija uključila 135 bolesnika sa dužinom QRS kompleksa ≥ 200 ms nakon ugradnje standardnog pejsmejkera, ali je ovaj broj bio nedovoljan za validnu statističku analizu [115]. Standardna elektrostimulacija preko elektrode u desnoj komori dovodi do poremećaja u sprovođenju koje se manifestuje kao blok leve grane, što može biti

uzrok poremećaja u funkciji leve komore [123,124]. Zbog toga je resinhronizaciona terapija alternativno rešenje kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i sniženom EFLK, kojima je indikovana ugradnja standardnog pejsmejкера ili ako je potrebna zamena baterije ili revizija prethodno ugradjenog standardnog pejsmejкера.

9. Značaj i lečenje komorbiditeta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom sa posebnim osvrtom na dijabetes melitus

Značaj komorbiditeta u srčanoj insuficijenciji je veliki, jer određuju terapijski pristup i prognozu ovih bolesnika. Lekovi koji se koriste u terapiji komorbiditeta mogu pogoršati srčanu insuficijenciju (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, neki antagonisti kalcijumovih kanala) ili imati neželjene interakcije sa lekovima za srčanu insuficijenciju (BB i agonisti beta-receptora u terapiji hronične opstruktivne bolesti pluća). Komorbiditeti pogoršavaju kliničku sliku bolesnika i prediktori su loše prognoze (dijabetes, anemija) [125].

9.1. Dijabetes melitus

Poremećaj metabolizma glikoze i dijabetes melitus su veoma česti u srčanoj insuficijenciji pa se ova stanja smatraju najčešćim komorbiditetima kod ovih bolesnika. Osnovni etiološki faktori za razvoj srčane insuficijencije u dijabetesu su arterijska hipertenzija, ishemijsko oboljenje srca, direktan toksični uticaj hiperglikemije na miokard i aktivacija neurohumoralnih mehanizama. Srčana insuficijencija sa očuvanom EFLK se veoma često može utvrditi kod bolesnika sa dijabetesom. Analiza 987 bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK koji su ušli u DIG studiju (*Digitalis Investigation Group ancillary study*) [126], je pokazala da je prisustvo dijabetesa kod ovih bolesnika povećavalo morbiditet i mortalitet. Početna lezija kardiovaskularnog sistema u dijabetesu se predstavlja kao dijabetična kardiomiopatija koja se definiše kao smanjenje kontraktiliteta LK kod bolesnika sa dijabetesom u odsustvu arterijske hipertenzije, koronarne bolesti ili drugog srčanog oboljenja.[15].

U opštoj populaciji oko 0.3-0.5% bolesnika ima srčanu insuficijenciju i dijabetes, dok je kod bolesnika sa dijabetesom prevalenca srčane insuficijencije oko 12%. [127] U populacionim studijama, kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom utvrđeno je da prevalencija dijabetesa varira između 12-30%. U Framingamskoj studiji [128], RR od razvoja srčane insuficijencije kod bolesnika sa dijabetesom (starih između 45 i 74 godine), je bio duplo veći za muškarce i 5 puta veći za žene. Zbog toga se smatra da je dijabetes glavni nezavisni faktor rizika za razvoj srčane insuficijencije.

Srčana insuficijencija je jedan od glavnih uzroka hospitalizacije kod bolesnika sa dijabetesom, a kao najvažniji faktori rizika za hospitalizaciju su bili dijabetes lečen oralnim antiglikemicima, arterijska hipertenzija, mikroalbuminurija i proteinurija. Incidencija srčane insuficijencije kod bolesnika sa dijabetesom je bila povezana sa značajno većim mortalitetom, kao što je dokazano u DIABHYCAR studiji (*type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril*) [129] u kojoj je zabeležen dvanaest puta veći godišnji mortalitet kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i dijabetesom u poređenju sa bolesnicima koji nisu imali dijabetes.

Velike studije su ukazale na preventivno delovanje ACEI/ARB u sprečavanju pojave dijabetesa kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom [130]. Studija ATLAS, u kojoj je ispitivano delovanje lizinopрила, je pokazala znatno manji mortalitet kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i dijabetesom u odnosu na bolesnike sa normalnom glikoregulacijom (smanjenje RR od 14% kod bolesnika sa dijabetesom u odnosu na 6 % kod bolesnika bez dijabetesa). BB nisu

kontraindikovana kod bolesnika sa dijabetesom i podjednako su efikasni u smanjenju mortaliteta kao i kod bolesnika bez dijabetesa. Kardioselektivni BB (karvedilol, bisoprolol) imaju povoljnije kliničke efekte na miokard i glikoregulaciju [131]. U studiji SENIORS, utvrđeno je da je nebivolol bio manje efikasan kod bolesnika sa dijabetesom i srčanom insuficijencijom (555 bolesnika), nego kod bolesnika koji nisu imali dijabetes. Tiazolidinedioni (glitazoni) uzrokuju zadržavanje vode i natrijuma i povećavaju rizik od pogoršanja srčane insuficijencije i hospitalizacije, te ih treba izbegavati [132]. Metformin se ne preporučuje kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom ili oštećenjem jetre, zbog rizika od laktične acidoze, ali se široko (i očigledno bezbedno) koristi kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i normalnom bubrežnom funkcijom [133]. Bezbednost novijih antidijabetičnih lekova u srčanoj insuficijenciji za sada nije poznata.

9.2. Hronična opstruktivna bolest pluća

Hronična opstruktivna bolest pluća i astma su često povezane sa srčanom insuficijencijom i predstavljaju teškoću u diferencijalnoj dijagnozi [134]. Obe bolesti su povezane sa malaksalošću, gušenjem, lošim funkcionalnim statusom i nepovoljnom prognozom. Kod ovih bolesnika se često javlja srčana insuficijencija sa očuvanom EFLK. BB su kontraindikovani kod bolesnika sa astmom, a treba ih primenjivati oprezno kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Selektivni beta-1 BB (bisoprolol, metoprolol sukcinat, ili nebivolol) su pouzdaniji kod ovih bolesnika [135]. Ukoliko se u lečenju ovih bolesnika primene kortikosteroidi peroralno, može doći do retencije natrijuma i vode i pogoršanja srčane insuficijencije, što se ne javlja u toku primene inhalacionih kortikosteroida. Udruženost hronične opstruktivne bolesti pluća i srčane insuficijencije je nezavistan prediktor lošeg ishoda.

9.3. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je najvažniji faktor rizika za nastajanje srčane insuficijencije, a blagovremena i pravilna antihipertenzivna terapija smanjuje učestalost srčane insuficijencije. Lečenje blokatorima alfa-receptora je povezano sa većom incidencijom pojave srčane insuficijencije [136]. Benzodiazepinske blokatore kalcijumskih kanala (diltiazem i verapamil), koji imaju umereno negativno inotropno delovanje, ne treba koristiti u terapiji arterijske hipertenzije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Takođe ne treba koristiti moksonidin, koji je povećao smrtnost u jednoj kliničkoj studiji [137]. Ukoliko se povišen krvni pritisak ne može uspešno kontrolisati primenom ACEI/ARB, BB, MRA i diuretikom, kao pozdana terapija se može primeniti hidralazin i amlodipin/felodipin [138]. Kod bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom, za sniženje povišenog krvnog pritiska, često se može upotrebiti intravenska infuzija nitrata i/ili natrijum nitroprusida.

9.4. Insuficijencija bubrega

Jačina glomerulske filtracije (GFR) je smanjena kod bolesnika sa teškim oblicima srčane insuficijencije. Bubrežna funkcija je pouzdan nezavisni prediktor prognoze bolesnika sa srčanom insuficijencijom. ACEI/ARB, inhibitori renina i MRA mogu da dovedu do smanjenja GFR, što

ne treba da bude razlog obustave terapije ovim lekovima. Ukoliko, kod bolesnika koji dobijaju ove lekove dodje do brzog i značajnog pada GFR, treba isključiti stenozu renalne arterije. Gubitak natrijuma i vode (usled preterane diureze, povraćanja ili diarea) i hipotenzija koji su česti kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom mogu da izazovu renalne disfunkciju. Manje poznati uzroci disfunkcije bubrega su i preopterećenje volumenom, desnostrana srčana insuficijencija i venska kongestija. U kliničkoj praksi, bubrežna disfunkcija se takođe može javiti i usled benigne hipertrofije prostate i primene nefrotoksičnih lekova (NSAIL, neki antibiotici). Kod težih bolesnika sa veoma niskom GFR, tiazidni diuretici su manje efikasni, a koncentracija lekova koji se izlučuju preko bubrega (digoksin, insulin i heparin niske molekularne težine) može porasti.

9.5. Anemija i deficit gvoždja

Anemija (hemoglobin <13 g/dL kod muškaraca i <12 g/dL kod žena) je česta u srčanoj insuficijenciji, naročito kod hospitalizovanih bolesnika, žena, starijih i onih sa bubrežnom insuficijencijom. Korekcija nedostatka gvožđa (intravenske injekcije gvožđa) je bila efikasna u više kliničkih studija kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Značaj rekombinovanog eritropoetina u lečenju anemije u srčanoj insuficijenciji nije dokazan, i zavisi od rezultata nekoliko velikih randomizovanih studija [125].

Nedostatak gvožđa kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom može biti uzrok anemije i doprineti mišićnoj disfunkciji. U studiji na 459 bolesnika sa srčanom insuficijencijom (NYHA klase II ili III, koncentracija hemoglobina 9,5 - 13,5 g/dL, nedostatak gvožđa), upoređivano je delovanje intravenske ferokarboksimaltoze i placebo [139]. Rezultati posle 6 meseci su pokazali subjektivno poboljšanje opšteg stanja i NYHA klase (kao i poboljšanje šestominutnog testa hodom i kvaliteta života). Nisu poznati efekti lečenja nedostatka gvožđa kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK.

9.6. Kardijalna kaheksija

Kaheksija je proces sveukupnog telesnog propadanja i smanjenja ukupne telesne mase (skeletnih mišića, masnog tkiva i kostiju). Definiše se kao gubitak ukupne telesne mase od $\geq 6\%$ tokom 6-12 meseci koji je nezavisan od gubitka telesne težine zbog smanjenja edema [140]. Javlja se u 10-15 % bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom i udružen je sa lošim funkcionalnim statusom, čestim hospitalizacijama i smanjenim preživljavanjem. Njeni uzroci su smanjen apetit, malapsorpcija, smanjen kalorijski i proteinski balans, smanjena hormonalna aktivnost (hormonska rezistencija), proinflamatorna imunološka aktivacija, neurohormonalni poremećaji i smanjen anabolički potencijal. Terapijski pristup ovim bolesnicima podrazumeva agense koji podstiču apetit, fizičko vežbanje i anabolička sredstva (insulin, anabolički steroidi) i primenu nutritivnih dodataka.

9.7. Maligniteti, kardiotoksičnost i paraneoplastični sindrom

Pojedini citostatici mogu izazvati (ili pogoršati) srčanu insuficijenciju, a najčešće se javlja kod upotrebe antraciklina i trastuzumaba. Prevencija podrazumeva predhodnu procenu EFLK kod bolesnika koji će dobijati ove lekove. Deksrazoskan može pružiti izvesnu kardioprotekciju kod bolesnika koji primaju antracikline [141,142]. Ako se u toku primene citostatika pojavi srčana insuficijencija, hemioterapiju treba obustaviti i započeti lečenje srčane insuficijencije.

9.8. Depresija

Depresija je česta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, posebno kod starih osoba i povezana je sa težim kliničkim statusom i lošom prognozom. Depresija dovodi do gubitka samopoštovanja i socijalne izolacije. Može se utvrditi na rutinskom skriningu, kada treba započeti psihosocijalnu intervenciju i farmakološko lečenje. Pogodni lekovi su selektivni inhibitori serotonina, dok su triciklični antidepressivi kontraindikovani jer mogu izazvati hipotenziju, pogoršanje srčane insuficijencije i aritmije [143].

9.9. Eretilna disfunkcija

Eretilna disfunkcija je česta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i treba je lečiti primenom inhibitora fosfodiesteraze V, ukoliko bolesnici ne uzimaju nitrate. Inhibitori fosfodiesteraze V su kod ovih bolesnika pokazali kliničku efikasnost i povoljne hemodinamske efekte [144]. Neophodna je opreznost u njihovoj primeni kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i srčanom insuficijencijom, jer je u nekim studijama pokazano pogoršanje obstrukcije izlaznog trakta LK pod njihovim delovanjem.

9.10. Giht

Hiperurikemija i giht su česti u srčanoj insuficijenciji i mogu biti uzrokovani ili pogoršani terapijom diureticima. Hiperurikemija je povezana sa lošom prognozom ovih bolesnika [145]. Inhibitori ksantini oksidaze (alopurinol, oksipurinol) mogu se koristiti u prevenciji gihta, iako je njihova bezbednost u srčanoj insuficijenciji nesigurna. Napade gihta je bolje lečiti kolhicinom nego nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, dok kolhicin treba izbegavati i kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom, jer izaziva diareu. Intraartikularna aplikacija kortikosteroida je indikovana kod monoartikularne forma gihta, jer sistemski kortikosteroidi izazvaju retenciju natrijuma i vode.

9.11. Hiperlipidemije

Povišen LDL holesterol se retko sreće kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Rosuvastatin nije pokazao pozitivne kliničke efekte, smanjenju mortaliteta i morbiditeta bolesnika sa srčanom insuficijencijom u dve velike randomizovane kliničke studije [98,99].

9.12. Gojaznost

Gojaznost je faktor rizika za nastanak srčane insuficijencije, a često je udružena sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK. Prisustvo gojaznosti može otežati postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije, jer često izaziva dispneju, smanjenu toleranciju napora i otoke podkolenica. Gojaznost može otežavati ehokardiografski pregled, a ovi bolesnici imaju smanjen nivo natriuretskih peptida. Gojaznost treba lečiti prema važećim preporukama [146].

9.13. Adenom prostate

Blokatori alfa-adrenoceptora uzrokuju hipotenziju, retenciju natrijuma i vode i udruženi su sa povećanom incidencijom srčane insuficijencije [136]. Zbog toga se kod ovih bolesnika češće koriste inhibitori 5-alfa reduktaze. Benigna hipertrofija prostate sa opstrukcijom uretre može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije.

9.14. Poremećaj spavanja i disanja tokom sna

Bolesnici sa srčanom insuficijencijom često imaju poremećaj spavanja i veoma je važno na vreme ga dijagnostikovati. Uzroci su mnogobrojni i uključuju kongestiju pluća, nokturnalnu diurezu zbog uzimanja diuretika, anksioznost i druge psihološke probleme. Trećina bolesnika sa srčanom insuficijencijom ima poremećaj disanja tokom sna („*sleep apnea*“). Ovaj poremećaj dovodi do epizoda hipoksemije, hiperkapnije i povećane aktivnosti simpatikusa, a njen obstruktivi oblik izaziva ponavljane epizode negativnog intratorakalnog pritiska i opterećuje LK. Češća je kod gojaznih bolesnika, kojih češće hrču i pate od pospanosti tokom dana. Skrining, dijagnoza i lečenje *sleep apnee* detaljno su opisani [147,148]. Dijagnoza poremećaja disanja tokom sna zahteva polisomnograf koji se postavlja tokom noći. Noćna hipoksemija se leči primenom kiseonične terapije tokom noći, kontinuirano pozitivnim pritiskom, primenom bi-level pozitivnog pritiska u disajnim putevima i adaptivnom servo-ventilacijom.

10. Akutna srčana insuficijencija

Akutna srčana insuficijencija je akutno kardiološko stanje koja zahteva hitnu hospitalizaciju i urgentno lečenje. Može da se javi kao prvi znak srčane insuficijencije sa naglo nastalim simptomima i znacima, a česće nastaje kao pogoršanje hronične srčane insuficijencije. Njeni uzroci su mnogobrojni i prikazani su na **tabeli 11**, a najčešće je to akutni koronarni sindrom, kao i teški poremećaji ritma i sprovođenja. Kod bolesnika sa pogoršanjem hroničnih oblika srčane insuficijencije, lakše se utvrđuje uzrok akutne epizode ili precipitirajući faktor (prekid terapije diureticima, infekcija, anemija, opterećenje volumenom, nelečena arterijska hipertenzija).

Tabela 11. Precipitirajući faktori i uzroci akutne srčane insuficijencije

Najčešća stanja koja dovode do pogoršanja

Ozgiljni poremećaj ritma i sprovođenja
Akutni koronarni sindrom
Mehaničke komplikacije akutnog koronarnog sindroma (ruptura interventrikularnog septuma, ruptura horde mitralne valvule, infarkt desne komore)
Akutna embolija pluća
Hipertenzivna kriza
Tamponada srca
Disekcija aorte
Hirurške i perioperativne komplikacije
Peripartalna kardiomiopatija

Stanja koja su ređe uzrok pogoršanja

Infekcije (uključujući infektivni endokarditis)
Porogoršanje hronične opstruktivne bolesti pluća/astme
Anemija
Poremećena funkcija bubrega
Nepridržavanje savetovane dijete i neuzimanje lekova
Lekovi (NSAIL, kortikosteroidi, interakcije lekova)
Nekontrolisana arterijska hipertenzija
Hipotireoidizam ili hipertireoidizam
Prekomerno konzumiranje alkohola/hrane/lekova

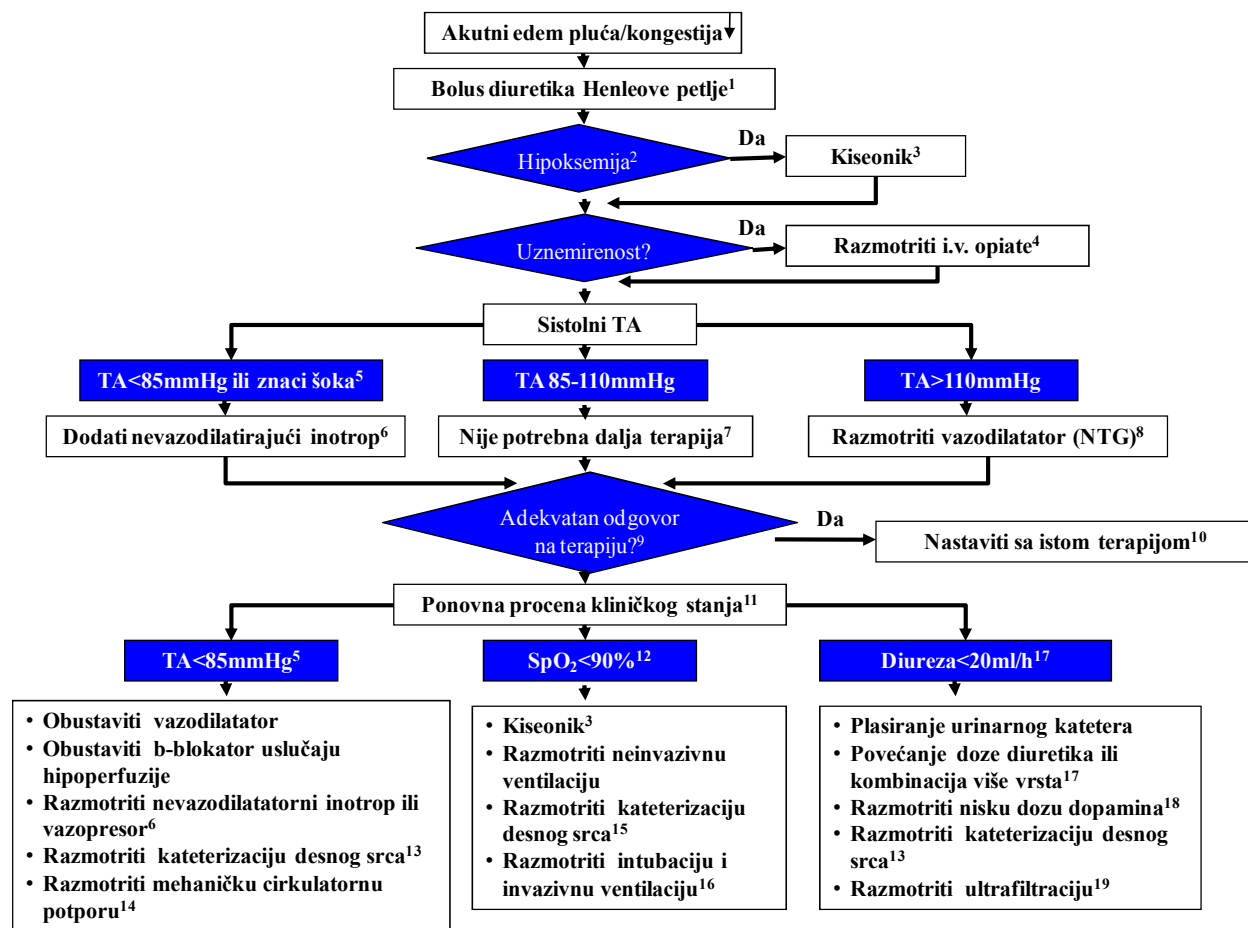
Trajanje akutne epizode srčane insuficijencije može biti od nekoliko dana do nekoliko nedelja, ali se najčešće razvija u periodu od nekoliko minuta do nekoliko sati. Težina kliničke slike je takođe varijabilna, od životno ugrožavajućih (edem pluća/kardiogeni šok) do pogoršanja pretibijalnih edema. Posle otpusta, neophodna je kontrola bolesnika i stalna primena lekova da bi se sprečile ponovne epizode akutizacije i poboljšana prognoza.

10.1. Lečenje akutne srčane insuficijencije

Lečenje treba odmah započeti, sa stalnim praćenjem vitalnih funkcija i prijemom bolesnika u jedinicu intenzivne nege ili koronarnu jedinicu. Terapiju treba primeniti u isto vreme sa sprovođenjem dijagnostičkih metoda (Slika 5). Neophodno je da se postigne hemodinamska stabilizacija bolesnika, kao i poboljšanje simptoma.

Prva terapija su su kiseonik, diuretici i vazodilatatori, dok se opijati i inotropi koriste selektivnije, a uređaji za cirkulatornu potporu se primenjuju kod malog broja bolesnika. Neophodno je pratiti sistolni krvni pritisak, srčani ritam i frekvenciju, perifernu saturaciju kiseonikom i diurezu, do stabilizacije stanja bolesnika.

Slika 3. Algoritam za lečenje akutnog edema pluća/kongestije



Legenda: ¹Kod bolesnika koji su već na terapiji diureticima, preporučuje se povećanje oralne terapije za 2,5 puta; ²Pulsni oksimetar za saturaciju kiseonikom <90% ili PaO₂ <60mmHg (<8.0 kPa); ³Terapija kiseonikom se započinje sa O₂ 40-60%, titrirati do SpO₂ >90%, neophodno je biti oprezan zbog rizika zadržavanja CO₂; ⁴Četiri do osam mg morfina i 10mg metoklopramida, uz praćenje respiratorne funkcije; ⁵Hladna koža, nizak pulsni pritisak, slaba diureza, konfuzija, miokardna ishemija; ⁶Započeti lečenja sa intravenskom infuzijom dobutamina 2,5 ug/kg/min,

doza se može duplo povećati svakih 15 minuta, po potrebi (titriranje je ograničeno pojavom tahikardije, aritmija, ili ishemije), doza >20ug/kg/min je retko potrebna; ⁷Klinička kontrola bolesnika je neophodna (simptomi, srčana frekvencija/ritam, SpO₂, sistolni krvni pritisak, diureza), do stabilizacije; ⁸Započeti intravensku infuziju sa dozom 10 ug/min, doza se može duplo povećati svakih 10 minuta po potrebi (obično titriranje doze je ograničeno hipotenzijom), retko je potrebna doza >100 ug/min; ⁹Adekvatan odgovor podrazumeva poboljšanje dispneje i adekvatnu diurezu (>100ml/h u prvih 2h), uz porast saturacije kiseonikom (kod hipoksemije) i smanjenjem srčane i respiratorne frekvencije. Poboljšanje vazokonstrukcije i povećanje temperature i prebojenosti kože ukazuje na poboljšanje perifernog protoka; ¹⁰Po uspostavljanju normalne diureze, treba razmotriti smanjenje i postepeno ukidanje intravenske terapije uz uvođenje diuretika peroralno); ¹¹Procena simptoma srčane insuficijencije (dispneja, ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja), udruženi komorbiditeti (miokardna ishemija) i neželjeni efekti terapije (simptomatska hipotenzija). Procena simptoma periferne i plućne kongestije, srčane frekvencije i ritma, krvnog pritiska, periferne perfuzije, respiratorne frekvencije. EKG (ritam/ishemija i IM) i biohemijske/hematološke analize (anemija, elektrolitni disbalans, bubrežna insuficijencija) takođe treba da se urade. Treba uraditi pulsnu oksimetriju (ili merenje gasova u arterijskoj krvi) i uraditi ehokardiogram; ¹²Manje od 100 ml/h tokom 1-2h je nezadovoljavajući odgovor na intravensku primenu diuretika (potvrda kateterizacijom mokraćne bešike); ¹³Kod bolesnika sa hipotenzijom/šokom, treba razmotriti diferencijalnu dijagnozu (embolija pluća), akutne mehaničke komplikacije IM i teška valvularna oboljenja (aortna stenoza). Kateterizacija desnog srca sa merenjem pritiska u plućnoj cirkulaciji, pomaže u proceni hemodinamskog stanja bolesnika i omogućava preciznu primenu vazoaktivne terapije; ¹⁴Intraortna balon pumpa (IABP) ili drugi uređaji za mehaničku cirkulatornu potporu treba da se razmotre kod bolesnika sa kontraindikacijama; ¹⁵Neinvazivnu ventilaciju (CPAP ili NIPPV) treba primeniti ukoliko ne postoje kontraindikacije; ¹⁶Ukoliko dođe do pogoršanja hipoksemije, respiratornog zamaranja i konfuzije bolesnika, razmotriti endotrahealnu intubaciju i invazivnu ventilaciju; ¹⁷Dozu diuretika henleove petlje povećati do doze koja je adekvatna 500mg furosemida; ¹⁸Ukoliko nema odgovora duplo veću dozu diuretika započeti intravensku infuziju dopamina 2,5 ug/kg/min; ¹⁹Ukoliko se navedenim postupcima ne postigne adekvatna diureza, razmotriti veno-vensku ultrafiltraciju.

10.2. Lečenje bolesnika neposredno po prijemu

Posle urgentnog prijema, neophodno je primeniti niz mera koje treba da dovedu do hemodinamske stabilizacije bolesnika. Tu spadaju primena kiseonika, diuretika, opijata, vazodilatatora, neseritida, inotropnih sredstava, vazopresornih lekova, dopamina i ostalih medikamenata

Kiseonik se primenjuje za lečenje hipoksemije (SpO₂ <90%) i ne treba ga primenjivati rutinski jer izaziva vazokonstrukciju i smanjuje udarni volumen [149].

Intravenska primena diuretika kod bolesnika sa kongestijom/edemom pluća dovodi do brzog poboljšanja kliničkog stanja. Optimalna doza i način primene ovih lekova (bolus ili kontinuirana infuzija) zavisi od kliničke slike i težine stanja bolesnika. Veće doze diuretika su efikasnije ali izazivaju prolazno pogoršanje funkcije bubrega. Bolesnike sa rezistentnim pretibijalnim edemima i ascitesom treba lečiti kombinacijom diuretika Henleove petlje i tiazidnih diuretika ili

diureticima koji su slični tiazidima (metolazon) [150-152]. Preporučuje se da se ova kombinacija primenjuje kratko, jer izazva hipokalijemiju, smanjenja renalne funkcije i hipovolemiju.

Opijati (morfin) u edemu pluća smanjuju strah, anksioznost i osećaj dispneje. Oni smanjuju predhodno opterećenje srca (*preload*) i tonus simpatikusa, ali izazivaju mučninu i deprimiraju respiratorni centar [153].

Vazodilatatori (nitroglicerina) (**Tabela 12**) smanjuju predhodno i naknadno opterećenje srca (*preload* i *afterload*), povećavaju udarni volume i poboljšavaju kliničku sliku [154,155]. Primenjuju se kod bolesnika sa graničnim ili višim vrednostima krvnog pritiska, a treba ih izbegavati ukoliko je sistolni krvni pritisak <110mmHg. Hipotenzija je čest i neželjen sporedni efekat ovih lekova i treba ga izbegavati jer je udružen sa većim mortalitetom. Kod bolesnika sa mitralnom i aornom stenozom, nitroglycerin treba oprezno primenjivati.

Tabela 12. Intravenski vazodilatatori u terapiji akutne srčane insuficijencije

Vazodilatator	Doziranje	Glavni neželjeni efekti	Drugo
Nitroglicerina	Početna doza 10-20 µg/min Max. doza 200 µg/min	Hipotenzija Glavobolja	Razvoj tolerancije pri kontinuiranoj upotrebi
Izosorbid dinitrat	Početna doza 1 mg/h Max. doza 10 mg/h	Hipotenzija Glavobolja	Razvoj tolerancije pri kontinuiranoj upotrebi
Na-nitroprusid	Početna doza 0,3 µg/kg/min Max. doza 5 µg/kg/min	Hipotenzija Toksičnost izocijanata	Blaga preosetljivost
Nesiritid*	Bolus 2 µg/kg + infuzija 0,01 µg/kg/min	Hipotenzija	

Legenda: *Nije dostupan u većini zemalja članica ESC

Nesiritid (humani BNP koji deluju vazodilatatorno), smanjuje dispneju kada se primeni uz standardno lečenje [156].

Inotropni lekovi (dobutamin) (**Tabela 13**) su indikovani kod bolesnika sa smanjenim udarnim volumenom, kod kojih postoji hipotenzija i smanjena perfuzija vitalnih organa ugrožena. Izazivaju sinusnu tahikardiju, zbog čega mogu dovesti do miokardne ishemije i poremećaja ritma, što može povećati mortalitet. Levosimendan i/ili milrinon su takođe indikovani u ovoj grupi bolesnika.

Tabela 13. Lekovi sa pozitivnim inotropnim i/ili vazopresornim efektom u lečenju akutne srčane insuficijencije

	Bolus	Brzina infuzije
Dobutamin	Ne	2-20 µg/kg/min (β+)
Dopamin	Ne	< 3 µg/kg/min: dejstvo na diurezu (δ+) 3-5 µg/kg/min: inotropno dejstvo (β+) > 5 µg/kg/min: (β+), vazopresor (α+)
Milrinone	25-75 µg/kg za 10-20min	0,375-0,75 µg/kg/min
Enoximone	0,25-0,75 mg/kg	1,25-7,5 µg/kg/min
Levosimendan*	12 µg/kg za 10 min ^b	0,1 µg/kg/min, ili u opsegu od 0,05 do 0,2 µg/kg/min
Noradrenalin	Ne	0,2-1,0 µg/kg/min
Adrenalin	Bolus: može se dati 1 mg iv. tokom reanimacije, ponavljati na svakih 3-5 min	0,05-0,5 µg/kg/min

Legenda: *Takođe vazodilatator; ^bBolus se ne preporučuje kod bolesnika koji su hipotenzivni (sistolni pritisak < 90 mmHg)

Lekovi koji imaju arterijsko vazokonstriktorno delovanje (adrenalin i noradrenalin) (**tabela 13**) se primenjuju kod bolesnika sa hipoperfuzijom u teškim oblicima akutne srčane insuficijencije. Oni povećavaju krvni pritisak, dovode do redistribucije krvi prema vitalnim organima i povećavaju naknadno opterećenje srca (afterload) pa ih treba primenjivati kod bolesnika sa izraženom hipoperfuzijom.

U dozama >5 ug/kg/min dopamin ima inotropno i vazokonstriktorno dejstvo, dok u dozama <3 ug/kg/min dovodi do vazodilatacije renalnih arterija i natriureze. Može prouzrokovati hipoksemiju [157], zbog čega treba pratiti SpO₂.

Trombo-embolijska profilaksa heparinom ili drugim antikoagulantnim sredstvima je indikovana u akutnoj srčanoj insuficijenciji, osim ako nema kontraindikacija [158-160]. Tolvaptan (antagonist vazopresinskih V₂-receptora) se primenjuje za lečenje bolesnika sa rezistentnom hiponatremijom [161].

Preporuke za lečenje bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (EFLK ≤ 35%) i edemom pluća

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Preporučuju se diuretici Henleove petlje	I	B
Preporučuje se kiseonik kod bolesnika sa saturacijom ispod 90% ili PaO ₂ ispod 60 mmHg (8.0 kPa)	I	C
Preporučuje se profilaksa tromboembolijskih komplikacija (niskomolekularni heparin)	I	A
Razmotriti neinvazivnu ventilaciju (CPAP mod) kod bolesnika sa edemom pluća, dispnejom i frekvencijom disanja preko 20 respiracija/min	IIa	B
Razmotriti upotrebu intravenskih opijata (uz antiemetike) kod anksioznih i uznemirenih bolesnika	IIa	C
Razmotriti upotrebu intravenske infuzije nitrata kod bolesnika sa edemom pluća i sistolnim pritiskom >110 mmHg	IIa	B
Razmotriti upotrebu intravenske infuzije Na-nitroprusida kod bolesnika sa edemom pluća i sistolnim krvnim pritiskom >110 mmHg	IIb	B
Inotropni lekovi se NE preporučuju osim ukoliko bolesnik nije hipotenzivan (sistolni krvni pritisak <85 mmHg) i/ili su prisutni znaci hipoperfuzije i šoka	III	C

Preporuke za lečenje bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (EFLK ≤ 35%) i znacima hipotenzije, hipoperfuzije i šoka

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Preporučuje se elektrokonverzija kod hemodinamski značajnih pretkomorskih i komorskih poremećaja ritma	I	C
Razmotriti upotrebu intravenske infuzije inotropa (dobutamin) kod bolesnika sa hipotenzijom (sistolni pritisak <85 mmHg) i/ili znacima hipoperfuzije	IIa	C
Razmotriti kratkotrajnu upotrebu uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu kod bolesnika sa znaci hipoperfuzije uprkos upotrebe inotropnih lekova	IIa	C
Razmotriti upotrebu intravenske infuzije levosimendana i/ili milrinona kod bolesnika sa hipotenzijom (sistolni pritisak <85 mmHg) i/ili znacima hipoperfuzije	IIb	C
Razmotriti upotrebu dopamina i noradrenalina kod bolesnika koji su u kardiogenom šoku, uprkos primeni inotropnih lekova	IIb	C
Razmotriti kratkotrajnu upotrebu uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu kod bolesnika čije se stanje ubrzano pogoršava	IIb	C

Preporuke za lečenje bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (EFLK ≤ 35%) i akutnim koronarnim sindromom

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Preporučuje se hitna primarna PCI (ili CABG kod određenih slučajeva) kod bolesnika sa AKS sa elevacijom ST segmenta ili novonastalim blokom leve grane	I	A
Alternative za PCI ili CABG: <ul style="list-style-type: none"> • Preporučuje se upotreba trombolitičke terapije ako nije moguće uraditi PCI/CABG, ako postoji ST elevacija ili novonastali blok leve grane 	I	A
Preporučuje se rana PCI (ili CABG kod određenih slučajeva) kod bolesnika sa AKS bez ST elevacije da bi se smanjio rizik ponovnog nastanka AKS. Ako je bolesnik hemodinamski nestabilan preporučuje se hitna revaskularizacija	I	A
Posle stabilizacije, preporučuje se MRA (eplerenon)	I	B
Posle stabilizacije, preporučuju se ACEI/ARB	I	A
Posle stabilizacije, preporučuju se BB	I	B
Razmotriti upotrebu intravenskih opijata (uz antiemetike) kod bolesnika sa bolom u grudima ishemijskog porekla	IIa	C

Preporuke za lečenje bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (EFLK ≤ 35%), atrijskom fibrilacijom i brzom komorskom frekvencijom

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Preporučuje se terapijska doza antikoagulantne terapije (heparin) ukoliko nisu na antikoagulantnoj terapiji	I	A
Preporučuje se elektrokonverzija kod hemodinamski ugroženih bolesnika	I	C
Preporučuje se elektrokonverzija ili farmakološka kardioverzija amiodaronom kod bolesnika sa novonastalom atrijskom fibrilacijom kod kojih nije neophodno brzo uspostavljanje sinusnog ritma	I	C
Razmotriti intravenoznu upotrebu kardiotoničnih glikozida	I	C
Ne preporučuje se upotreba dronedarona i antiaritmika Klase I	III	A

Preporuke za lečenje bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (EFLK ≤ 35%) i teškim stepenom bradikardije i srčanim blokom

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Preporučuje se ugradnja pejsmejкера kod hemodinamski ugroženih bolesnika sa bradikardijom	I	C

10.3. Lečenje nakon stabilizacije

10.3.1. Medikamentna terapija

Kod bolesnika sa smanjenom EFLK, ACEI/ARB treba dati što pre, uz kontrolu krvnog pritiska i bubrežne funkcija. Posle stabilizacije, neophodno je pažljivo titrirati dalju terapiju do ciljne doze, da bi se izbegla ponovna pojava akutne srčane insuficijencije. U daljoj terapiji treba primeniti adekvatne doze ACEI/ARB, BB, MRA, digoksin, uz nefarmakološku terapiju (redukciju unosa soli).

Kod bolesnika koji nisu na BB, treba započeti lečenje što ranije uz kontrolu krvnog pritiska i srčane frekvencije. Korisno kliničko pravilo je da je bolja mala doza BB, nego nikakva, a da je potrebno ove lekove titrirati do srčane frekvencije između 55-65 udara/min. Retko se mogu postići ciljne doze preporučene u kliničkim studijama. Ovo lečenje se najčešće može nastaviti u toku i posle epizode dekompenzacije.

Kod bolesnika koji nisu na terapiji MRA, treba započeti lečenje što ranije uz kontrolu bubrežne funkcije i kalijemije. Doza za lečenje srčane insuficijencije ima minimalan efekat na krvni pritisak, pa se terapija može započeti i kod hipotenzivnih bolesnika sa titriranjem do preporučene doze.

Digoksin može da se koristi za kontrolu komorske frekvencije u atrijalnoj fibrilaciji, ako to nije moguće postići upotrebom BB.

Mada se primenjuje pravilo da treba smanjiti unos natrijuma do <2g/dan i tečnosti do 1,5-2,0 l/dan, nema pouzdanih dokaza o delotvornosti ovih mera u akutnoj srčanoj insuficijenciji.

10.3.2. Neinvazivna ventilacija, endotrahealna intubacija i invazivna ventilacija, uređaji za mehanička cirkulatornu potporu i ultrafiltracija

Kontinuirana ventilacija pozitivnim pritiskom (CPAP) i neinvazivna ventilacija sa pozitivnim pritiskom (NIPPV) poboljšavaju simptome dispneje i saturacijom kiseonikom kod bolesnika sa akutnim edemom pluća. Nije dokazana njihov prednost u odnosu na standardnu terapiju [162]. Ova metoda se može primeniti kao dodatna terapija kod bolesnika sa plućnim edemom i respiratornim distres sindromom, koji ne reaguju na terapiju. Kontraindikacije za neinvazivnu ventilaciju su hipotenzija, povraćanje, pneumotoraks i mentalna konfuzija.

Indikacija za endotrahealnu intubaciju i invazivnu ventilaciju je respiratorna insuficijencija sa hipoksemijom, hiperkapnijom i acidozom, izražena slabost, poremećaj stanja svesti i nemogućnost da se održi disanje.

Indikacije za intraaortnu balon pumpu (IABP) su akutni cirkulatorni kolaps, akutne mehaničke komplikacije MI (ruptura intraventrikularnog septuma i akutna mitralna regurgitacija), teški akutni miokarditis i bolesnici sa akutnom ishemijom i/ili IM, tokom i nakon perkutane i/ili hirurške revaskularizacije. Ne postoje pouzdani dokazi o kliničkoj koristi IABP u kardiogenom šoku [163]. Ovaj način lečenja može da se koristi da bi se premostio period do ugradnje uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu ili do transplantacije srca.

Ultrafiltracija se može koristiti za eliminaciju viška tečnosti kod bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom [164], ali se upotrebljava kod bolesnika rezistentnih na diuretike.

10.3.3. Invazivni monitoring: intraarterijska linija i kateterizacija desnog srca

Intraarterijske katetrizacija se primenjuje kod bolesnika sa akutom srčanom slabošću, hipotenzijom i kardiogenim šokom.

Kateterizacija desnog srca se primenjuje u lečenju akutne srčane insuficijencije [165] u grupama bolesnika koji ne reaguju na farmakološku terapiju, koji su hipotenzivni, sa malim pulsним pritiskom i kod kandidata za kardiohiruršku intervenciju. Merenje hemodinamskih parametara omogućava precizno praćenje efekta terapije i njeno titriranje.

11. Hirurška i perkutana koronarna revaskularizacija, uređaji za mehaničku cirkulatornu potporu i transplantacija srca

11.1. Koronarna revaskularizacija

Koronarna revaskularizacija (hirurška ili perkutana) je indicirana kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i anginoznim tegobama. Ona je, takođe, indicirana i kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji nemaju anginozne tegobe, koji su kandidati za uspešnu revaskularizaciju, kod kojih je utvrđeno prisustvo živog miokardnog tkiva (vijabilni miokard) i koji imaju uznapredovale promene na koronarnim arterijama (bolest glavnog stabla leve koronarne arterije, bolest dva ili tri krvna suda).

Preporuke za revaskularizaciju miokarda kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (EFLK \leq 35%)

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
CABG je indiciran kod bolesnika sa anginom pectoris i značajnom stenozom glavnog stabla, dobrog funkcionalnog stanja, sa očekivanim preživljavanjem > 1 godine, radi smanjenja rizika od prevremene smrti	I	C
CABG je indiciran kod bolesnika sa anginom pectoris i dvosudovnom koronarnom bolešću, uključujući i stenozu LAD, dobrog funkcionalnog stanja, sa očekivanim preživljavanjem > 1 godine, radi smanjenja rizika od ponovnih hospitalizacija i prevremene smrti	I	B
Alternative CABG-u: PCI može biti alternativa CABG u gore navedenim kategorijama bolesnika koji nisu pogodni za hirurģiju	IIb	C
CABG i PCI se NE preporučuju kod bolesnika bez angine pectoris I bez vijabilnog miokarda	III	C

U studiju STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart failure*) uključeni su bolesnici EFLK (<35%) i koronarnom bolešću [1—166], podeljeni u dve grupe: grupa koja je rađena hirurška revaskularizacija miokarda uz optimalno medikamentno lečenje, i grupa koja je bila optimalno medikamentno lečena, ali bez revaskularizacije. Nije bilo razlike u ukupnoj smrtnosti između grupa, ali su bolesnici kod kojih je primenjena hirurška revaskularizacija miokarda imali manju kardiovaskularnu smrtnost (relativna RR od 19%) i manji broj hospitalizacija (relativna RR od 26%). Na osnovu ovih rezultata, smatra se da je hirurška revaskularizacija indicirana kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, anginom pectoris i značajnom stenozom glavnog stabla, i kod bolesnika sa anginom pectoris i dvosudovnom i trosudovnom koronarnom bolešću, uključujući i stenozu LAD. Ukoliko bolesnik nema anginozne tegobe i dokazanu ishemiju, dalji pristup zavisi od prisustva živog miokardnog tkiva. Većina autora je saglasna da je kod bolesnika koji imaju više od 10% mase vijabilnog miokarda, hirurška revaskularizacija indicirana [2--167).

Izbor tehnike revaskularizacije miokarda zavisi od politike institucije, pravilne procene komorbiditeta i veštine operatera. Neophodna je pravilna procena valvularne bolesti srca ili drugog srčanog oboljenja koje zahteva hirurško lečenje. Tehnika ventrikularne rekonstrukcije nije pokazala kliničku prednost, pa se ne preporučuje kao rutinska

11.2. Valvularna hirurgija

Prisustvo aortne stenozе, aortne regurgitacije i mitralne regurgitacije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom može da bude indikacija za operativno lečenje. Pravilna procena rizika ovih bolesnika uključuje težinu srčane insuficijencije, težinu valvularne mane, prisustvo komorbiditeta i opšte stanje bolesnika. Za detaljniji pristup ovim bolesnicima neophodno je pogledati Proporuке Evropskog udruženja za kardio-torakalnu hirurgiju [5--168]

11.3. Transplantacija srca

Transplantacija značajno poboljšava preživljavanje, toleranciju fizičkog napora i kvalitet života bolesnika sa terminalnom srčanom insuficijencijom. Nedostaci metode su mali broj donora, sporedni efekti imunosupresivne terapije (infekcije), arterijska hipertenzija, bubrežna insuficijencija, maligniteti i koronarna arterijska vaskulopatija. Indikacije i kontraindikacije za transplantaciju srca su prikazane na **tabeli 15**. [10,11—169, 170].

Tabela 15. Indikacije i kontraindikacije za transplantaciju srca

Indikacije za transplantaciju srca

1. Terminalna srčana insuficijencija sa ponavljanim hospitalizacijama
2. Teško funkcionalno ograničenje (NYHA klasa III i IV) bolesnika, naročito ukoliko su simptomi u pogoršanju uprkos maksimalnoj medikamentoznoj terapiji (intravenska inotropna potpora), mehaničkoj potpori i/ili resinhronizacionoj terapiji
3. Refrakтерна angina pektoris kod bolesnika sa inoperabilnom koronarnom bolešću i teškom srčanom insuficijencijom
4. Rekurentne i refrakterne komorske aritmije koje se ne mogu lečiti medikamentno, kateter ablacijom i/ili kardioverter defibrilatorom i koje vitalno ugrožavaju bolesnika
5. Kompleksna kongenitalna ili stečena srčana oboljenja u terminalnom stadijumu, bez fiksne plućne hipertenzije ukoliko ne postoji mogućnost hirurške ili interventne korekcije

Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju srca

1. Nesrčana oboljenja sa verovatnim smrtnim ishodom u narednih 5 godina, oboljenja koja povećavaju rizik odbacivanja transplantiranog srca ili rizik od komplikacija imunosupresivne terapije
2. Starost veća od 70 godina
3. Teška ireverzibilna plućna hipertenzija, plućna rezistencija veća od 6 *Wood*-ovih jedinica, transpulmonalni gradijent veći od 15 mmHg, sistolni pritisak u plućnoj arteriji veći od 60 mmHg uz negativni test vazoreaktivnosti azot monoksidom
4. Respiratorna insuficijencija uzrokovana primarnim plućnim oboljenjem (teška HOBP ili restriktivna bolest pluća). FEV1/FVC i FEV1 manji od 40% od predviđenih vrednosti, izuzev ako se planira kombinovana transplantacija srce-pluća)
5. Teški oblici gojaznosti (BMI veći od 35)
6. Sepsa ili druga teška aktivna sistemska infekcija
7. Teška periferna vaskularna bolest (*Leriche-Fontaine* stadijum \geq III), kada nije moguće uraditi hiruršku ili perkutanu revaskularizaciju
8. Teška karotidna bolest koju nije moguće lečiti hirurški ili perkutano
9. Cerebrovaskularni insult nastao pre manje od 90 dana
10. Aktivna maligna bolest
11. Ireverzibilna bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina manji od 40 ml/min ili kreatinin veći od 190 μ mol/L) ukoliko nije moguća transplantacija bubrega
12. Teško oštećenje jetre (bilirubin veći od 42 μ mol/L ili transaminaze 2x veće od normalnih vrednosti)
13. Aktivna upotreba droga
14. Teška psihijatrijska oboljenja
15. HIV infekcija

Relativne kontraindikacije za transplantaciju srca

1. Hepatitis B/C infekcija
 2. Akutna plućna embolija ili infarkt pluća (u prethodna 3 meseca).
 3. Teški oblici gojaznosti (BMI veći od 30)
 4. Dijabetes melitus sa oštećenjem ciljnih organa, izuzimajući neproliferativnu retinopatiju i loše kontrolisanu glikemiju [HbA1C] >7.5
-

5. Hiperholesterolemija ili drugi poremećaji metabolizma lipida koji ne reaguju na terapiju lekovima i dijetu
 6. Teška osteoporoza (gustina kosti 2 puta manja od vrednosti testa za populaciju iste starosne dobi)
 7. Sistemska amiloidoza i sarkoidoza
 8. Aktivna upotreba duvana i alkohola
 9. Miokarditis gigantskih ćelija
 10. Aktivni ili skorašnji (u poslednja 3 meseca) ulkus želuca
 11. Teški poremećaji koagulacije
 12. Visok rizik od neuzimanja lekova i nepridržavanja lekarskih saveta
 13. Nedostatak podrške od strane porodice ili socijalne sredine
-

11.4. Uređaji za mehaničku cirkulatornu potporu

Transplantacija srca je zlatni standard lečenja bolesnika sa terminalnom srčanom insuficijencijom. Pomenuti nedostaci ove metode, posebno mali broj donora, uslovio je napredak uređaja za mehanička cirkulatornu potporu. Ovi uređaji, bilo da se radi o cirkulatornoj potpori leve srčane komore (LVAD), i potpori obe komore (BVAD), se danas smatraju pozdanom alternativom za u lečenju ovih bolesnika. U ranim fazama, mehanička cirkulatorna potpora je služila za „premošćavanje“ perioda do transplantacije srca (**Tabela 16**), dok se danas sve više koristi i kao definitivna terapija. Poslednje studije su pokazale da značajan broj bolesnika sa mehaničkom cirkulatornom potporom ima značajno (2-3 godine) duže preživljavanje nego bolesnici na optimalnom medikamentoznom lečenju [14,15—171,172].

Tabela 16. Termini koji objašnjavaju indikacije za uređaje za mehaničku cirkulatornu potporu

Premošćavanje do odluke o daljem lečenju <i>(bridge to decision)</i>	Akutni kardiovaskularni kolaps koji je reaguje na lekove sa neposrednim rizikom od smrtnog ishoda
Premošćavanje do kandidature za transplantaciju <i>(bridge to candidacy)</i>	Poboljšanje funkcije vitalnih organa da bi se mogla uraditi transplantacija
Premošćavanje do transplantacije <i>(bridge to transplantation)</i>	Održavanje vitalnih funkcija bolesnika na koji su u visokom riziku od smrtnog ishoda do trenutka transplantacije
Premošćavanje do oporavka <i>(bridge to recovery)</i>	Održavanja vitalnih funkcija bolesnika do oporavka funkcije miokarda
Definitivna terapija <i>(destination therapy)</i>	Dugoročna upotreba kao alternativa transplantaciji srca kod bolesnika u završnom stadijumu srčane insuficijencije koji su nepodesni za transplantaciju

Lečenje uređajima za mehaničku cirkulatornu potporu je povezano sa nizom komplikacija kao što su krvarenja, tromboembolijske komplikacije (CVI), infekcije, neispravnost aparata i visoka cena, što za sada ograničava njihovu upotrebu na tercijarne centre sa iskusnim timovima kardiologa i kardiohirurga.

Važna indikacija za ugradnju uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu je da je bolesnik na inotropnoj medikamentoznoj terapiji (**Tabela 17**) [12,13,17—173-175]. Povoljnije je ako bolesnik ima očuvanu funkciju desne komore, jer postoperativna insuficijencija desne komore značajno smanjuje preživljavanje. Insuficijencija desne komore može biti indikacija za ugradnju BVAD. Bolju udaljenu prognozu prilikom ugradnje imaju manje teški bolesnici.

Tabela 17. Indikacije za ugradnju uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu

Bolesnici sa teškim simptomima koji traju više od 2 meseca, uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji i koji imaju više od jedan navedeni kriterijum:

- LVEF < 25% i VO₂ < 12 mL/kg/min
 - Tri ili više hospitalizacije zbog srčane insuficijencije u predhodnih 12 meseci bez očiglednog precipitirajućeg faktora
 - Zavisnost od intravenske inotropne terapije
 - Progresivna disfunkcija vitalnih organa (pogoršanje bubrežne funkcije/funkcije jetre)
 - Pogoršanje funkcije desne komore
-

Bolesnici sa akutnom infekcijom, teškom bubrežnom, jetrenom, i plućnom insuficijencijom, oni sa neodređenim neurološkim statusom u sklopu srčanog zastoja ili kardiogenog šoka, nisu pogodni kandidati za transplantaciju, ili definitivnu terapiju uređajima za mehaničku cirkulatornu potporu MPCs, ali mogu biti u programu premošćavanja do kandidature za transplantaciju.

Preporuke za implantaciju uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza^b
LVAD i BiVAD se preporučuje kod bolesnika sa: terminalnom srčanom insuficijencijom uprkos optimalnoj terapiji lekovima i CRT-P/ CRT-D, koji su kandidati za transplantaciju srca	I	B
Primena LVAD kod bolesnika sa terminalnom srčanom insuficijencijom uprkos optimalnoj terapiji lekovima i CRT-P/ CRT-D koji nisu pogodni za transplantaciju srca, i kod kojih se očekuje preživljavanje duže od godinu dana	IIa	B

Kod bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom, može biti neophodna primena intraaortne balon pumpe (IABP) i ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO). Teška odluka o uklanjanju kratkoročnih i privremenih uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu se donosi kada ne postoje indikacije za korektivnu hirurgiju i implantaciju uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu u dužem periodu.

12. Reference

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-69.
2. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670-679.
3. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429-439.
4. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.
5. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228-238.
6. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1-207, iii.
7. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation* 2011;124:2865-73.
8. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:132-143.
9. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;306:1669-1678.
10. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
11. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.

12. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheart/ehr254. Published online ahead of print 6.august 2011.
13. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;378:704-712.
14. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *J Heart Fail* 2001;3:315-322.
15. Seferović Mitrović JP, Seferović PM, Vujisić Tešić B, Petrović M, Ristić AD, Lalić K, Jotić A, Tešić M, Giga V, Milić N, Singh S, Lalić NM. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2012;156(2):219-21
16. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 a2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515
17. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-139.
18. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999-1005.
19. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857-864.
20. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518-527.
21. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95-107.
22. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381-396.
23. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:220-227.
24. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437-445.
25. Madias JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:963-967.
26. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and

- population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101-113.
27. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978-1984.
 28. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537- 541.
 29. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-839.
 30. Yamamoto K, Burnett JC, Jr., Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:194-200.
 31. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959- 963.
 32. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729-734.
 33. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:S15-20.
 34. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713; quiz 786–688.
 35. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857–864.
 36. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:307 –332.
 37. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:220–227.
 38. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26: 132–143.
 39. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left

- ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165 – 193.
40. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am CollCardiol* 1997;30:1527–1533.
 41. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–50.
 42. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415–437.
 43. Schwitter J. Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. *Circulation* 2008;118:109–112.
 44. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011;32:799–809.
 45. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:409 –420.
 46. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:794 –805.
 47. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J CardiovascTransl Res* 2011;4:416–424.
 48. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van’ t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
 49. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
 50. Otasevic P, Tasic N, Vidakovic R, Boskovic S, Radak D, Djukanovic B, Angelkov L, Kostic N, Caparevic Z, Vasiljevic-Pokrajcic Z. Feasibility of semi-quantitative assessment of left ventricular contractile reserve in dilated cardiomyopathy. *J Clin Ultrasound*. 2012 Mar 10. doi: 10.1002/jcu.21903. [Epub ahead of print]
 51. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2715-26.

52. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
53. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093.
54. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:115–119.
55. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Hjalmarson A, Kjekshus J, Komajda M, Kuusi T, Vanhaecke J, Waagstein F. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11:281–291.
56. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:170–177.
57. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009;374:543–550.
58. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40–47.
59. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65–75.
60. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
61. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997–1003.
62. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, Benza RL, Gottlieb SO, Kleemann TD, Rosconi F, Vandervoort PM, Cohn JN. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970–975.
63. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:699–703.

64. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
65. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
66. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
67. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
68. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–1581.
69. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
70. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.
71. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–1302.
72. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344: 1651–1658.
73. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
74. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
75. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.

76. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;289: 712–718.
77. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
78. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
79. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
80. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–1421.
81. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
82. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
83. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
84. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–1587.
85. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840–1848.
86. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
87. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752–760.
88. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.

89. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
90. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
91. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004;10:155–164.
92. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, for the Veterans Administration Cooperative Study Group. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547–1552.
93. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351: 2049–2057.
94. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–310.
95. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–1230.
96. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447–455.
97. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152–2159.
98. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
99. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
100. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, Desai A, Gimpelewicz C, Kandra A, Reimund B, Rattunde H, Armbrrecht J. Direct rennin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial

- to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:107-114.
101. Gheorghiadu M, Albaghdadi M, Zannad F, Fonarow GC, Bohm M, Gimpelewicz C, Botha J, Moores S, Lewis EF, Rattunde H, Maggioni A. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail* 2011;13:100–106.
 102. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56:57–62.
 103. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777 –781.
 104. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338 –2345.
 105. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456 –2467.
 106. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patient with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death— executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099 –2140.
 107. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implan-table cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004;19:26 –30.
 108. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
 109. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
 110. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist

- M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427–1436.
111. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351: 2481–2488.
 112. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.
 113. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:106 – 113.
 114. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329 –1338.
 115. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385 –2395.
 116. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140 –2150.
 117. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539 –1549.
 118. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461 –2471.
 119. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608 –2616.
 120. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834 –1843.
 121. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780 –1787.
 122. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:1088 – 1094.

123. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardio* 2009;54:764 – 776.
124. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256 – 2295
125. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, Polu KR, Solomon SD, Sun Y, Swedberg K, Tendera M, van Veldhuisen DJ, Wasserman SM, Young JB. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity/mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:795–801.
126. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105(3):373-7.
127. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Ryden L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616.
128. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(1):45-51.
129. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003;26:855–860.
130. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477–1490.
131. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DSH; for the GEMINI Investigators. Metabolic Effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension—a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2227–2236.
132. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;31:824–831.
133. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case–control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33: 1213–1218.

134. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
135. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Topper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670–680.
136. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967–1975.
137. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659–667.
138. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856–863.
139. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361: 2436–2448.
140. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2: 198–203.
141. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, de Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1–10.
142. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684–692.
143. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692–699.
144. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;4:8–17.
145. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:86–96.

146. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syva`nne M, Scholte Op, Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33: 1635–1701.
147. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Floras J, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Heckman GA, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, O’Meara E, Rajda M, Rao V, Simon J, Swiggum E, Zieroth S, Arnold JM, Ashton T, D’Astous M, Dorian P, Haddad H, Isaac DL, Leblanc MH, Liu P, Sussex B, Ross HJ. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;27:319–338.
148. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:119–127.
149. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533-538.
150. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
151. Rosenberg J, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:301-306.
152. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994;71:146-150.
153. Tan LB, Bryant S, Murray RG. Detrimental haemodynamic effects of cyclizine in heart failure. *Lancet* 1988;1:560-561.
154. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, et. al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389-393.
155. Cohn JN, Francis JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R, et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982;306:1129-1135.
156. O’Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32-43.
157. Van de Borne P, Oren R, Somers VK. Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure. *Circulation* 1998;98:126-131.

158. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:341-346.
159. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145:614-621.
160. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, Gerlach HE, Abletshauer C, Sieder C, et al. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *Am Heart J* 2011;161:322-328.
161. Gheorghiane M, Konstam MA, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332-1343.
162. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142-151.
163. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J, Jr., Koch KT, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;30:459-468.
164. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;16:277-284.
165. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664-1670.
166. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616
167. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1151-1158
168. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baro ´ n-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schaeffers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (Version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs109, in press.
169. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520-1527.

170. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25: 1024–1042.
171. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–1443.
172. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241–2251.
173. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Floras J, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Heckman GA, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, O’Meara E, Rajda M, Rao V, Simon J, Swiggum E, Zieroth S, Arnold JM, Ashton T, D’Astous M, Dorian P, Haddad H, Isaac DL, Leblanc MH, Liu P, Sussex B, Ross HJ. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;27:319–338.
174. Shah KB, Tang DG, Cooke RH, Harton S, Flattery M, Katlaps GJ, Kasirajan V, Hess ML. Implantable mechanical circulatory support: demystifying patients with ventricular assist devices and artificial hearts. *ClinCardiol* 2011;34:147–152.
175. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;17:227–234.