



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY

# ***Smjernice za dijagnostiku i liječenje kroničnoga zatajivanja srca (obnovljeno izdanje 2005.)\****

**Povjerenstvo za dijagnostiku i liječenje kroničnog zatajivanja srca  
Europskoga kardiološkog društva**

**Autori/članovi Povjerenstva: Karl Swedberg, predsjednik, Göteborg (Švedska);  
Autori texta: John Cleland, Hull (UK), Henry Dargie, Glasgow (UK), Helmut Drexler, Hannover  
(Njemačka), Ferenc Follath, Zürich (Švicarska), Michel Komajda, Pariz (Francuska), Luigi Tavazzi,  
Pavia (Italija), Otto A. Smiseth, Oslo (Norveška)**

**Ostali suradnici: Antonello Gavazzi, Bergamo (Italija), Axel Haverich, Hannover (Njemačka), Arno  
Hoes, Utrecht (Nizozemska), Tiny Jaarsma, Groningen (Nizozemska), Jerzy Korewicki, Varšava  
(Poljska), Samuel Lévy, Marseilles (Francuska), Cecilia Linde, Stockholm (Švedska), José-Luis  
Lopez-Sendon, Madrid (Španjolska), Markku S. Nieminen, Helsinki (Finska), Luc Piérard, Liège  
(Belgija), Willem J. Remme, Rhoon (Nizozemska)**

Odbor ESC za praktične smjernice (CPG): Silvia G. Priori, predsjednica (Italija), Jean-Jacques Blanc  
(Francuska), Andrzej Budaj (Poljska), John Camm (UK), Veronica Dean (Francuska), Jaap Deckers  
(Nizozemska), Kenneth Dickstein (Norveška), John Lekakis (Grčka), Keith McGregor (Francuska), Marco  
Metra (Italija), João Morais (Portugal), Ady Osterspey (Njemačka), Juan Tamargo (Španjolska), José Luis  
Zamorano (Španjolska)

Recenzenti dokumenta: Marco Metra (koordinator recenzije CPG) (Italija), Michael Böhm (Njemačka),  
Alain Cohen-Solal (Francuska), Martin Cowie (UK), Ulf Dahlström (Švedska), Kenneth Dickstein (Norveška),  
Gerasimos S. Filippatos (Grčka), Edoardo Gronda (Italija), Richard Hobbs (UK), John K. Kjeksus (Norveška),  
John McMurray (UK), Lars Rydén (Švedska), Gianfranco Sinagra (Italija), Juan Tamargo (Španjolska), Michal  
Tendera (Poljska), Dirk van Veldhuisen (Nizozemska), Faiez Zannad (Francuska)

\* Objavljeno u: European Heart Journal 2005; 26(11):1115-40



# **SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRONIČNOGA ZATAJIVANJA SRCA EUROPSKOG KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA (OBNOVLJENO IZDANJE 2005.)**

## **Hrvatsko izdanje**

Zagreb, svibanj 2006.

## **Radna skupina za zatajivanje srca Hrvatskog kardiološkog društva**

### **UREDNIČKI ODBOR:**

Davor Miličić  
Stojan Polić  
Duška Glavaš

### **PRIJEVOD:**

Andonija Redovniković

### **SPONZOR HRVATSKOG IZDANJA:**

Lek Zagreb d.o.o., član skupine Sandoz

### **COPYRIGHT:**

European Society Cardiology  
Hrvatsko kardiološko društvo



# Sadržaj

<b>Preambula</b>	<b>5</b>
<b>Dijagnostika kroničnoga zatajivanja srca</b>	<b>5</b>
<b>Uvod</b>	<b>5</b>
Metodologija	5
<b>Epidemiologija</b>	<b>6</b>
<b>Opisni pojmovi kod zatajivanja srca</b>	<b>7</b>
Akutno prema kroničnom zatajivanju srca	7
Sistoličko prema dijastoličkom zatajivanju srca	7
Ostali opisni pojmovi kod zatajivanja srca	7
Definicija kroničnog zatajivanja srca	7
<b>Dijagnostički važni vidovi patofiziologije simptoma zatajivanja srca</b>	<b>9</b>
<b>Moguće metode za dijagnosticiranje zatajivanja srca u kliničkoj praksi</b>	<b>9</b>
Simptomi i znaci u dijagnostici zatajivanja srca	9
Simptomi i težina zatajivanja srca	10
Elektrokardiogram	10
Rendgenogram prsišta	10
Hematologija i biokemija	11
Natriuretski peptidi	11
Ehokardiografija	11
Dopunske neinvazivne pretrage koje treba uzeti u obzir	13
Plućna funkcija	13
Testiranje pod opterećenjem	13
Invazivne pretrage	13
Drugi testovi neuroendokrine procjene osim natriuretskih peptida	13
Holter elektrokardiografija: pokretni EKG i dugotrajno bilježenje EKGa (HOLTER)	14
Zahtjevi za dijagnozu zatajivanja srca u kliničkoj praksi	14
Prognoza	15
<b>Liječenje zatajivanja srca</b>	<b>17</b>
Ciljevi liječenja zatajivanja srca	17
<b>Prevenција zatajivanja srca</b>	<b>17</b>
<b>Liječenje kroničnoga zatajivanja srca</b>	<b>18</b>
<b>Nefarmakološko liječenje</b>	<b>18</b>
Općeniti savjeti i mjere	18
Podučavanje bolesnika i obitelji	18
Praćenje tjelesne težine	18
Prehrambene mjere	19
Mirovanje, tjelesna aktivnost i vježbanje	20
<b>Farmakološka terapija</b>	<b>20</b>
Inhibitori enzima za konverziju angiotenzina	20
Diuretici	23
Diuretici koji štede kalij	24
Antagonisti beta-adrenoceptora	24



Antagonisti receptora aldosterona	26
Blokatori receptora angiotenzina II.	26
Srčani glikozidi	27
Vazodilatatori kod kroničnog zatajivanja srca	27
Pozitivna inotropna terapija	28
Antitrombotski lijekovi	28
Antiaritmici	29
Terapija kisikom	29
<b>Kirurgija i uređaji</b>	<b>30</b>
Zahvati revaskularizacije, operacija mitralnih zalistaka i rekonstrukcija klijetke	30
Revaskularizacija	30
Operacija mitralnih zalistaka	30
Rekonstrukcija lijeve klijetke	30
Elektrostimulatori	30
Ugradivi kardioverter defibrilatori	31
Srčane zamjenske terapije: presađivanje srca, pomoćni ventrikulski uređaji i umjetno srce	32
Ultrafiltracija	33
Izbor i vrijeme primjene farmakološke terapije	33
Liječenje zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke	35
<b>Liječenje zatajivanja srca u starijih osoba</b>	<b>36</b>
ACE inhibitori i ARB	36
Liječenje diureticima	36
Beta-blokatori	36
Srčani glikozidi	36
Vazodilatatori	37
Aritmije	37
Ventrikulske aritmije	37
Atrijska fibrilacija	37
Simptomatska sistolička disfunkcija lijeve klijetke i supostojeća angina ili hipertenzija	37
<b>Skrb i praćenje</b>	<b>38</b>
<b>Literatura</b>	<b>39</b>



## Preambula

Cilj je Smjernica i Dokumentata o ekspertnom konsenzusu prikazati sve važnije dokaze o određenom pitanju kako bi liječnicima pomogli odmjeriti koristi i rizike određenog dijagnostičkog ili terapijskog postupka. Trebali bi biti od pomoći u svakodnevnom kliničkom odlučivanju.

Posljednjih su godina Europsko kardiološko društvo (*European Society of Cardiology, ESC*), kao i različite organizacije i druga srodna društva donijeli velik broj Smjernica i Dokumentata o ekspertnom konsenzusu. To preobilje može dovesti u pitanje mjerodavnost i valjanost smjernica, što je zajamčeno samo ako su izrađene neupitnim procesom odlučivanja. To je jedan od razloga zbog kojih su ESC i ostali izdali preporuke za formuliranje i izdavanje Smjernica i Dokumentata o ekspertnom konsenzusu.

Usprkos tome što su standardi za izdavanje kvalitetnih Smjernica i Dokumentata o ekspertnom konsenzusu dobro utvrđeni, nedavni pregledi Smjernica i Dokumentata o ekspertnom konsenzusu, koji su objavljeni u recenziranim časopisima između 1985. i 1998. godine, pokazali su kako se u golemoj većini slučajeva metodološki standardi nisu poštivali. Stoga je veoma važno da se smjernice i preporuke prikažu u takvim oblicima koji se lako tumače. Potom, programi za njihovu provedbu moraju se isto tako primjereno voditi. Bilo je pokušaja da se utvrdi poboljšavaju li smjernice kakvoću kliničke prakse i iskorištenje zdravstvenih sredstava.

Odbor za smjernice u praksi ESC (*Committee for Practice Guidelines, CPG*) nadgleda i usklađuje pripremu novih Smjernica i Dokumentata o ekspertnom konsenzusu koje izrađuju Radne skupine, ekspertne grupe ili paneli o konsenzusu. U tim pismenim panelima od izabranih stručnjaka se traži da podnesu izvještaje o svim njihovim mogućim odnosima koji bi se mogli smatrati stvarnim ili potencijalnim sukobom interesa. Ove izvještaje čuvaju se u *European Heart House*, glavnom uredu ESC. Odbor je isto tako odgovoran za potvrđivanje ovih Smjernica i Dokumentata o ekspertnom konsenzusu ili izjava.

Radna skupina je klasificirala i stupnjevala korisnost ili učinkovitost preporučenog postupka i/ili terapije te Razinu dokaza kako je navedeno u slijedećoj tablici.

## Dijagnostika kroničnoga zatajivanja srca

### Uvod

#### Metodologija

Ove Smjernice se zasnivaju na Dijagnostičkim i terapijskim smjernicama objavljenim 1995., 1997. i obnovljenim u 2001. godini<sup>1-3</sup>, a sad su objedinjene u jednom tekstu. Tamo gdje su dostupni novi podatci, tekst je sukladno obnovljen, dok su ostali dijelovi ostali nepromijenjeni ili su u ograničenoj mjeri prilagođeni.

Cilj ovoga izvješća je pružiti suvremene praktične smjernice za dijagnostiku, procjenu i liječenje zatajivanja srca, za primjenu kako u kliničkoj praksi tako i u epidemiološkim preglednim studijama i kliničkim ispitivanjima. U ovom obnovljenom izdanju osobita se pozornost posvećuje dijastoličkoj funkciji i zatajivanju srca s očuvanom e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke (*preserved left ventricular ejection fraction, PLVEF*). Namjera je bila objediniti prethodno izvješće Radne skupine<sup>4</sup> i sadašnji obnovljeni tekst u jedan dokument.

Svrha je Smjernica da služe kao potpora u praksi liječnicima i drugom zdravstvenom osoblju uključenom u liječenje bolesnika sa zatajivanjem srca, kao i za pružanje savjeta o tome kako liječiti te bolesnike, uključujući preporuke za njihovo upućivanje na daljnju obradu. Glavni temelj ovih smjernica su dokumentirani i objavljeni dokazi za dijagnostiku, učinkovitost i neškodljivost. Smjernice ESC su važeće za 49 zemalja članica s različitim gospodarskim razvojem, pa se stoga preporuke temeljene na isplativosti uglavnom izbjegavaju. Redoslijed prioriteta u provedbi može diktirati državna politika u zdravstvu, te

klinička procjena. Dopušta se da neke zemlje ne mogu priuštiti pojedine intervencije svim bolesnicima. Zato preporuke iz ovih smjernica treba uvijek promatrati u svjetlu državne politike i lokalnih zakonskih pravila za primjenu nekog dijagnostičkog postupka, lijeka ili uređaja.

Nacrt ovoga izvješća izradila je Grupa za izradu izvješća Radne skupine (vidi naslovnu stranicu), koju je imenovao CPG ESC. Unutar ove Radne skupine prikupljene su izjave o sukobu interesa koje su dostupne u Uredu ESC. Nacrt su poslali Odboru i recenzentima dokumenta (vidi naslovnu stranicu); nakon što su oni unijeli svoje primjedbe dokument je obnovljen, recenziran i tada odobren za predstavljanje. Sažetak je zasnovan na čitavom dokumentu, koji obuhvaća više temeljnih izjava i literaturu. Ovaj dokument je dostupan na web stranicama ESC [www.escardio.org](http://www.escardio.org). U slučaju sumnje ili kad su potrebne dodatne informacije treba rabiti cjelovit dokument. U njegovoj izradi primijenjen je pristup procjenama zasnovan na dokazima, uključujući stupnjevanje dokaza za preporuke. Međutim, dokazi za dijagnostiku su nepotpuni i općenito zasnovani na konsenzusu ekspertnih mišljenja. Još je u inačici iz 2001. godine bilo odlučeno ne rabiti stupnjevanje dokaza u ovom dijelu. Isti je pristup primijenjen i ovdje. Glavni zaključci ili preporuke istaknuti su znakovima u obliku crne točke.

## Epidemiologija

- Mnogo je toga poznato o epidemiologiji zatajivanja srca u Europi, no njegovo manifestiranje i etiologija su raznovrsni i manje se zna o razlikama među zemljama.

### KATEGORIJE PREPORUKA

<b>I. kategorija</b>	Dokazi i/ili opća suglasnost da je određeni dijagnostički postupak/liječenje povoljan, koristan i učinkovit
<b>II. kategorija</b>	Proturječni dokazi i/ili različita mišljenja o koristi/učinkovitosti liječenja
<b>Ila. kategorija</b>	Težina dokaza/mišljenja u prilog koristi/učinkovitosti
<b>IIb. kategorija</b>	Korist/učinkovitost je slabije potkrijepljena dokazima/mišljenjem
<b>III. kategorija*</b>	Dokazi ili opća suglasnost da liječenje nije korisno/učinkovito te da u nekim slučajevima može biti štetno

\*ESC ne podupire primjenu III. kategorije.

### RAZINE DOKAZA

<b>Razina dokaza A</b>	Podaci izvedeni iz višestrukih randomiziranih kliničkih ispitivanja ili meta-analiza
<b>Razina dokaza B</b>	Podaci izvedeni iz jednog randomiziranog kliničkog ispitivanja ili velikih ne-randomiziranih studija
<b>Razina dokaza C</b>	Konsenzus mišljenja eksperata i/ili manjih studija, retrospektivnih studija, registara

ESC predstavlja zemlje s pučanstvom od preko 900 milijuna, što znači da u tim zemljama ima najmanje 10 milijuna bolesnika sa zatajivanjem srca. Isto tako postoje bolesnici sa sistoličnom disfunkcijom miokarda,

bez simptoma zatajivanja srca, koji imaju otprilike sličnu učestalost<sup>5-7</sup>. Prognoza zatajivanja srca je podjednako loša ako se temeljni problem ne može ispraviti. Polovica bolesnika s dijagnozom zatajivanja srca će umrijeti tijekom 4 godine, dok će više od 50% bolesnika s teškim zatajivanjem srca umrijeti unutar 1 godine<sup>8,9</sup>. Mnogi bolesnici sa zatajivanjem srca imaju simptome očuvane ejekcijske frakcije lijeve klijetke<sup>10</sup>.

Ispitivanja pokazuju kako je točnost dijagnoze postavljene samo kliničkim postupcima često nedostatna<sup>11,12</sup>, osobito u žena, starijih i pretilih osoba.

Nesigurnost pri postavljanju dijagnoze treba svesti na najmanju moguću mjeru i nastojati je izbjeći, kako bi se epidemiologija i prognoza mogle valjano istražiti, a liječenje zatajivanja srca učiniti optimalnim.

## Opisni pojmovi kod zatajivanja srca

### Akutno prema kroničnom zatajivanju srca

Pojam akutno zatajivanje srca (*acute heart failure, AHF, AZS*) često se isključivo rabi da bi se označilo *de novo* AZS ili dekompenzacija pri kroničnom zatajivanju srca (*chronic heart failure, CHF, KZS*) obilježena znacima plućne kongestije, uključujući plućni edem. Ostali oblici obuhvaćaju hipertenzivno AZS, plućni edem, kardiogeni šok, zatajivanje pri visokom udarnom volumenu (*high output failure*) i zatajivanje desnog srca. (Vidi Smjernice za akutno zatajivanje srca<sup>13</sup>.)

KZS, često obilježeno akutnim pogoršanjima, je najčešći oblik zatajivanja srca.

U nastavku se daje definicija KZS.

Ovaj je dokument usredotočen na sindrom KZS i ne bavi se vidovima AZS<sup>13</sup>. Zato se zatajivanje srca, ako se ne navodi drukčije, odnosi na kronično stanje.

### Sistoličko prema dijastoličkom zatajivanju srca

Većina slučajeva zatajivanja srca je udružena s dokazima sistoličke disfunkcije lijeve klijetke, iako je dijastolički poremećaj u mirovanju česta, ako ne i redovita popratna pojava. U većini slučajeva se dijastoličko i sistoličko zatajivanje srca ne treba smatrati zasebnim patofiziološkim entitetima. Dijastoličko zatajivanje srca se često dijagnosticira kad se simptomi i znaci zatajivanja srca pojave u prisutnosti očuvane ejekcijske frakcije lijeve klijetke (PLVEF)(normalna istisna frakcija) u mirovanju. Prevladavajuća dijastolička disfunkcija relativno je rijetka u mlađih bolesnika, ali joj važnost raste u starijih osoba. PLVEF je češća u žena u kojih sistolična hipertenzija i hipertrofija miokarda s fibrozom doprinose srčanoj disfunkciji<sup>10,14</sup>.

### Ostali opisni pojmovi kod zatajivanja srca

Zatajivanje desnog i lijevog srca odnosi se na sindrome koji se uglavnom očituju kongestijom sistemskih ili plućnih vena. Ovi izrazi ne moraju nužno ukazivati na to koja je klijetka najteže oštećena. Povremeno se još uvijek rabe drugi izrazi poput: visokog i niskog volumena (*high- and low-output*), anterogradno i retrogradno, očito, liječeno i kongestivno; klinička uporabljivost ovih izraza je opisna, bez etioloških podataka, te stoga od male koristi u određivanju suvremenog liječenja zatajivanja srca.

Kao klinički simptomatski opis rabe se izrazi: blago, umjereno ili teško zatajivanje srca; pri tome se blago rabi za bolesnike koji se mogu kretati uokolo bez većih ograničenja zbog dispneje ili zamora, teško za bolesnike koji su značajno simptomatski i trebaju čestu medicinsku pomoć, a umjereno za ostale bolesnike.

### Definicija kroničnog zatajivanja srca

- Zatajivanja srca nikad ne smije biti jedina dijagnoza.

Postoji mnoštvo definicija za KZS<sup>15-18</sup>, no one naglašavaju tek odabrana obilježja ovoga složenog sindroma. Dijagnostika zatajivanja srca se oslanja na kliničku procjenu zasnovanu na anamnezi, fizikalnom pregledu i odgovarajućim pretragama.

Zatajivanje srca je sindrom kod kojega bi bolesnici trebali imati slijedeća obilježja: simptome zatajivanja srca, tipično zaduhu ili zamor, u mirovanju ili tijekom fizičkog napora, ili oticanje gležnjeva i objektivne dokaze srčane disfunkcije u mirovanju (tablica 1.). Na slici 1. navedene su razlike između srčane disfunkcije, ustrajnog zatajivanja srca, zatajivanja srca koje je liječenjem postalo asimptomatično i prolaznog zatajivanja srca. Za dijagnozu nije dovoljan samo klinički odgovor na liječenje usmjereno samo na zatajivanje srca, iako bi se simptomi i/ili znaci uglavnom trebali poboljšati kao odgovor na one oblike liječenja gdje se može očekivati relativno brzo simptomatsko poboljšanje (npr. davanje diuretika ili nitrata).

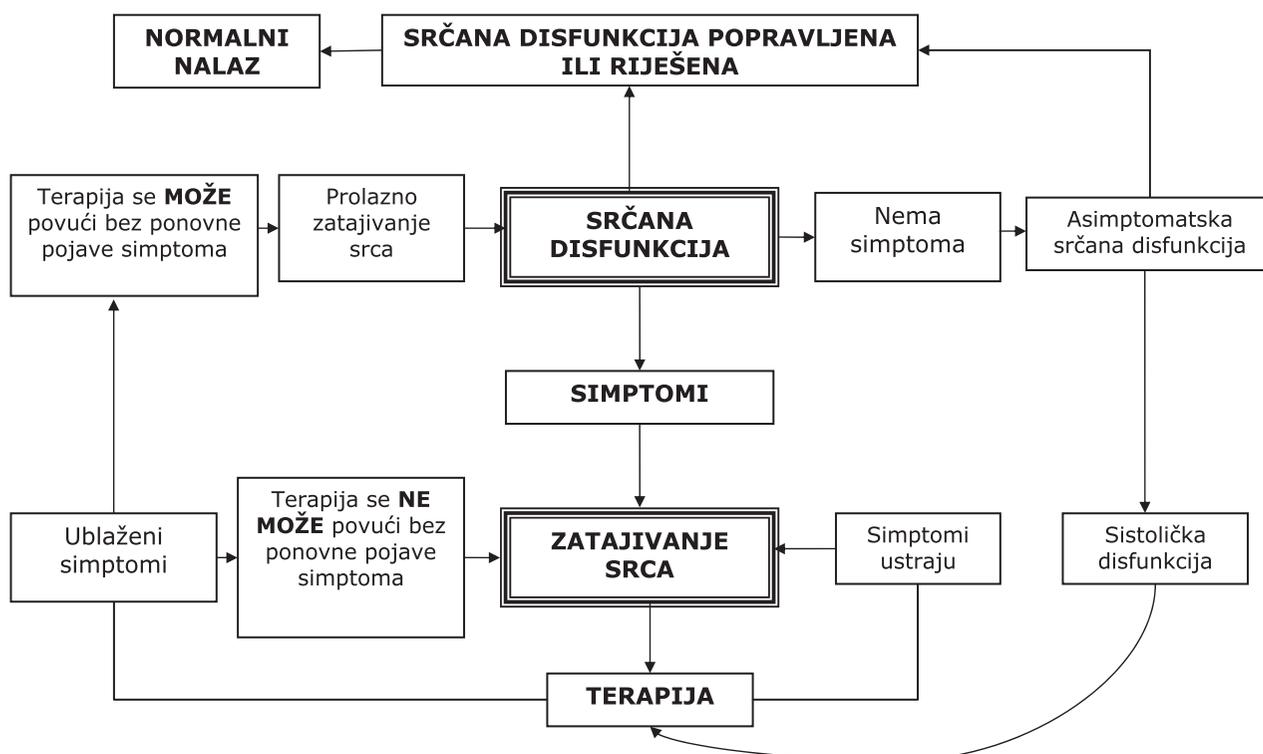
Asimptomatska sistolička disfunkcija lijeve klijetke se smatra pretečom simptomatskog KZS i udružena je s visokom smrtnošću<sup>19</sup>. Navedeno stanje je važno na vrijeme dijagnosticirati i liječiti, pa je stoga uključeno u ove Smjernice.

**TABLICA 1. DEFINICIJA ZATAJIVNJA SRCA**

<p><b>I.</b> Simptomi zatajivanja srca (u mirovanju ili tijekom tjelesne aktivnosti)</p> <p style="text-align: center;">i</p> <p><b>II.</b> Objektivni dokazi (najbolje pomoću ehokardiografije) srčane disfunkcije (sistoličke i/ili dijastoličke) (u mirovanju) i (u slučajevima gdje je dijagnoza upitna)</p> <p style="text-align: center;">i</p> <p><b>III.</b> Odgovor na liječenje usmjereno na zatajivanje srca</p>
---

Kriteriji I. i II. trebaju biti ispunjeni u svim slučajevima.

**Slika 1. Odnos između srčane disfunkcije, zatajivanja srca i zatajivanja srca koje je postalo asimptomatično**



## Dijagnostički važni vidovi patofiziologije simptoma zatajivanja srca

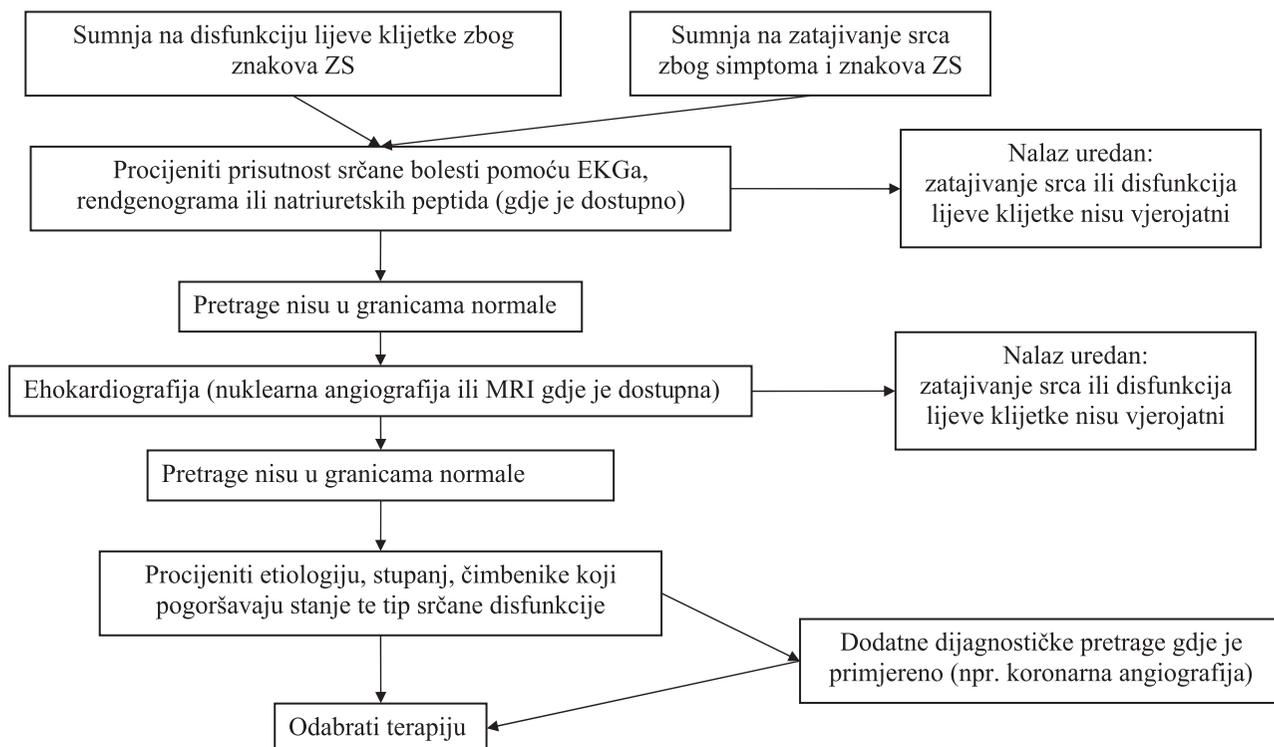
Podrijetlo simptoma zatajivanja srca nije sasvim razjašnjeno. Povišeni plućni kapilarni tlak nesumnjivo je djelomice odgovoran za plućni edem, no studije provedene za vrijeme tjelesne aktivnosti u bolesnika s KZS pokazuju tek slabašnu povezanost između kapilarnog tlaka i uspješnosti u tjelesnoj aktivnosti<sup>20,21</sup>. To ukazuje na to da: ili povišeni plućni kapilarni tlak nije jedini čimbenik odgovoran za zaduhu kod napora (npr. voda u plućima i albumini u plazmi) ili da današnje tehnike za mjerenje stvarnog plućnog kapilarnog tlaka možda nisu dostatne. Na zaduhu će isto tako utjecati razlike u stupnju mitralne regurgitacije.

## Moguće metode za dijagnosticiranje zatajivanja srca u kliničkoj praksi

### Simptomi i znaci u dijagnostici zatajivanja srca

- Simptomi i znaci su važni, jer upozoravaju na mogućnost da postoji zatajivanje srca. Kliničku sumnju na zatajivanje srca treba potvrditi objektivnijim pretragama, osobito onima za procjenu srčane funkcije (slika 2.).

Slika 2. Algoritam za dijagnosticiranje zatajivanja srca ili disfunkcije lijeve klijetke



Značajni simptomi i znaci zatajivanja srca su: zaduha, oticanje gležnjeva i umor, ali ih može biti teško tumačiti, poglavito u starijih bolesnika, pretilih osoba i u žena. Treba ih pažljivo tumačiti i procijeniti različite vidove njihove pojave (npr. kod napora i noću).

Umor je također bitan simptom kod zatajivanja srca. Izvori umora su složeni i uključuju nizak srčani volumen, perifernu hipoperfuziju, lošu kondiciju skeletnih mišića, a tu su i teškoće u kvantificiranju ovoga simptoma.

Periferni edem, povišeni venski tlak i hepatomegalija su karakteristični znaci kongestije sistemskih vena<sup>22,23</sup>. Kliničke znakove zatajivanja srca treba procijeniti pažljivim kliničkim pregledom, uključujući opservaciju, palpaciju i auskultaciju bolesnika.

### Simptomi i težina zatajivanja srca

- Slaba je povezanost između simptoma i težine srčane disfunkcije<sup>10,24</sup>. Međutim, simptomi se mogu povezati s prognozom, osobito ako ustraju nakon liječenja<sup>25</sup>.

Kad se postavi dijagnoza zatajivanja srca, simptomi mogu poslužiti za klasificiranje težine zatajivanja srca; koristimo ih i za praćenje terapijskih učinaka. Međutim, kako se navodi dalje u tekstu, neurohumoralni blokatori se ne mogu optimalno titrirati prema simptomima. U širokoj je primjeni klasifikacija koju je izdala New York Heart Association (NYHA) (tablica 2.). U drugim situacijama rabi se klasifikacija simptoma u blage, umjerene ili teške. Bolesnici s NYHA I. trebali bi imati objektivne dokaze srčane disfunkcije, simptome zatajivanja srca u anamnezi i primati terapiju za zatajivanje srca, kako bi se ispunila temeljna definicija zatajivanja srca.

Klasifikacija koju je objavio Killip<sup>26</sup> primjenjuje se za opis simptoma i znakova kod akutnog infarkta miokarda<sup>27</sup>. Važno je prepoznati česti nesklad između simptoma i srčane disfunkcije. Također, simptomi su slični u bolesnika s različitim razinama ejekcijske frakcije<sup>28</sup>. Blage simptome ne smijemo izjednačavati s manjom srčanom disfunkcijom.

**TABLICA 2. KLASIFIKACIJA ZATAJIVANJA SRCA PREMA FUNKCIONALNIM STADIJIMA-NYHA (NEW YORK HEART ASSOCIATION)**

I	Nema ograničenja: obična tjelesna aktivnost ne uzrokuje pretjeran zamor, dispneju ili palpitacije
II	Blaže ograničenje tjelesne aktivnosti: bez tegoba u mirovanju, ali obična aktivnost dovodi do zamora, palpitacija ili dispneje
III	Znatno ograničenje tjelesne aktivnosti: bez tegoba u mirovanju, ali već i manja od obične aktivnosti dovodi do simptoma
IV	Nesposobnost za obavljanje bilo kakve tjelesne aktivnosti bez tegoba: simptomi zatajivanja srca su prisutni čak i u mirovanju, uz veće tegobe kod bilo kakve tjelesne aktivnosti

### Elektrokardiogram

- Normalan elektrokardiogram (EKG) ukazuje na to da dijagnozu KZS treba pažljivo preispitati.

Elektrokardiografske promjene su česte u bolesnika sa sumnjom na zatajivanje srca, pokazala se ta dijagnoza točnom ili ne. Nenormalan EKG ima malu prediktivnu vrijednost za prisutnost zatajivanja srca. S druge strane, ako je EKG potpuno normalan, onda zatajivanje srca, osobito ono uzrokovano sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, nije vjerojatno. Prisutnost patoloških Q-valova može ukazivati na infarkt miokarda kao uzrok srčane disfunkcije. Širina QRS >120 ms ukazuje na moguću prisutnost srčane dissinkronije koja tada predstavlja cilj liječenja.

### Rendgenogram prsišta

- Rendgenogram prsnog koša treba biti dio početnog dijagnostičkog postupka kod zatajivanja srca. On je koristan za otkrivanje kardiomegalije i plućne kongestije; međutim, ima tek prediktivnu vrijednost u kontekstu tipičnih znakova i simptoma, te kod nenormalnog EKG.

## Hematologija i biokemija

Rutinska dijagnostička procjena bolesnika s KZS uključuje: krvnu sliku (Hb, leukociti i trombociti), S-elektrolite, S-kreatinin, S-glukozu, S-jetrene enzime i analizu mokraće. Daljnje pretrage za procjenu tiroidne funkcije treba uzeti u obzir ovisno o kliničkim nalazima. Kod akutnih pogoršanja treba isključiti akutni infarkt miokarda analizom specifičnih srčanih enzima (S- znači serumski).

## Natriuretski peptidi

- Plazmatske koncentracije određenih natriuretskih peptida ili njihovih preteča, poglavito BNP i NT-proBNP, pomažu u dijagnostici zatajivanja srca.
- Nisko normalna koncentracija u neliječenog bolesnika znači da zatajivanje srca vjerojatno nije uzrok simptoma.
- BNP i NT-proBNP imaju znatan prognostički potencijal, iako njihovu ulogu u praćenju liječenja tek treba procijeniti.

Kako je dijagnostički potencijal natriuretskih peptida manje jasan kad je sistolična funkcija normalna, sve je više dokaza za to da njihovo povišenje može ukazivati na prisutnost dijastolične disfunkcije<sup>29,30</sup>. Druge češće srčane nenormalnosti koje mogu uzrokovati povišenje razina natriuretskih peptida su hipertrofija lijeve klijetke, bolest srčanih zalistaka, akutna ili kronična ishemija ili hipertenzija<sup>31</sup>, te plućna embolija<sup>32</sup>. Kad se govori o uporabi BNP i NT-proBNP kao dijagnostičkih sredstava, valja naglasiti kako 'normalna' vrijednost ne može u potpunosti isključiti srčanu bolest, ali normalna ili niska koncentracija u neliječenog bolesnika znači da zatajivanje srca vjerojatno nije uzrok simptoma.

U kliničkoj praksi BNP i NT-proBNP danas imaju mjesto 'isključnih' pretraga kojima se može isključiti značajna srčana bolest, osobito u primarnoj skrbi, ali isto tako u stanovitim vidovima sekundarne skrbi (npr. hitna služba i ambulante). Isplativost ove pretrage je u tome što normalan rezultat čini nepotrebnim daljnje kardiološke pretrage, u prvom redu ehokardiografiju, ili još skuplje pretrage<sup>33</sup>.

## Ehokardiografija

- Ehokardiografija je metoda koja ima prednost za dokumentiranje srčane disfunkcije u mirovanju.
- Najvažnije mjerenje ventrikulske funkcije je ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) pomoću koje možemo razlikovati bolesnike sa sistoličnom disfunkcijom od bolesnika s očuvanom sistoličnom funkcijom.

Potiče se dostupnost i primjena ehokardiografije za dijagnosticiranje zatajivanja srca. Transtorakalna Doppler ehokardiografija (TDE) je brza i neškodljiva metoda u širokoj uporabi.

### Procjena dijastoličke funkcije lijeve klijetke

Procjena dijastoličke funkcije može biti klinički korisna:

- 1) u otkrivanju nenormalnosti dijastolične funkcije kod bolesnika koji pokazuju KZS i normalnu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke,
- 2) u utvrđivanju prognoze kod bolesnika sa zatajivanjem srca,
- 3) kroz pružanje neinvazivne procjene dijastoličnog tlaka lijeve klijetke,
- 4) u dijagnosticiranju konstriktivnog perikarditisa i restriktivne kardiomiopatije.

### Dijagnostički kriteriji dijastoličke disfunkcije

Dijagnoza primarnog dijastoličkog zatajivanja srca zahtijeva istodobno ispunjenje tri uvjeta:

- 1) prisutnost znakova ili simptoma KZS,
- 2) prisutnost normalne ili tek blago nenormalne sistoličke funkcije lijeve klijetke (LVEF  $\geq$ 45%-50%),
- 3) dokaze za nenormalnu relaksaciju lijeve klijetke, dijastoličnu rastezljivost ili dijastoličnu krutost<sup>34</sup>.  
Nadalje, bitno je isključiti plućnu bolest<sup>35</sup>.

U ranom stadiju dijastoličke disfunkcije dolazi do tipične vrste 'poremećene relaksacije miokarda' sa sniženjem vršne transmitralne E-brzine, kompenzacijskog porasta atrijski izazvane (A) brzine i stoga do sniženja omjera E/A.

U bolesnika s uznapredovalom srčanom bolešću može nastupiti 'restriktivno punjenje', uz povišenu vršnu E-brzinu, kratko vrijeme E-deceleracije i znatan porast omjera E/A. Povišenu vršnu E-brzinu uzrokuje povišeni tlak lijeve pretkljetke koji dovodi do porasta u gradijentu rano-dijastoličkog transmitralnog tlaka<sup>36</sup>.

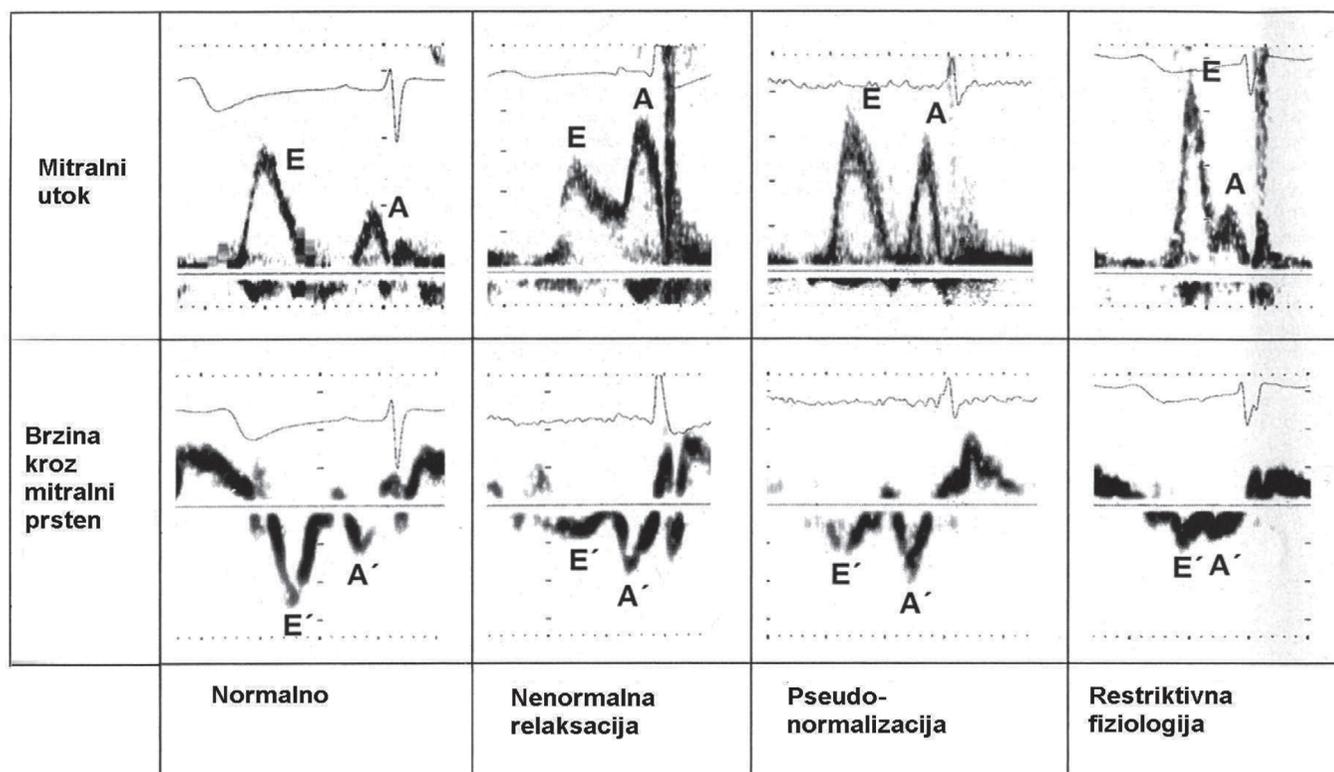
U bolesnika sa srednjim tipom poremećaja između poremećene relaksacije i restriktivnog punjenja, omjer E/A i vrijeme deceleracije mogu biti normalni, to je tzv. 'pseudonormalizirani tip punjenja'. Ovaj tip se može razlikovati od normalnog punjenja dokazivanjem smanjene vršne E'-brzine pomoću TDI<sup>37</sup>.

Ova tri tipa punjenja, 'poremećena relaksacija', 'pseudonormalizirano punjenje' i 'restriktivno punjenje', predstavljaju blagu, umjerenu, odnosno tešku dijastoličku disfunkciju<sup>37</sup> (slika 3.). Tako se primjenom kombinirane procjene transmitralnih brzina krvnog protoka i mitralnih anularnih brzina može provesti stupnjevanje dijastoličke disfunkcije tijekom rutinske ehokardiografske pretrage. Još uvijek nedostaju prospektivne studije ishoda u kojima bi se istražilo može li procjena dijastoličke funkcije pomoću ovih kriterija poboljšati liječenje bolesnika sa zatajivanjem srca.

Ne preporuča se rutinska primjena transezofagusne ehokardiografije; savjetuje se samo u bolesnika koji imaju nedostatan eho prozor, u valvularnih bolesti s komplikacijama, u bolesnika sa sumnjom na disfunkciju mehaničke proteze mitralnog zalistka ili kad je nužno identificirati ili isključiti tromb u aurikuli atrija.

Ponavljjanje ehokardiografije se može preporučiti u praćenju bolesnika sa zatajivanjem srca samo u slučaju značajne promjene kliničkog stanja što bi ukazivalo na poboljšanje ili pogoršanje srčane funkcije.

**Slika 3. Tri tipa punjenja, "poremećena relaksacija", "pseudonormalizacija" i "restriktivno punjenje", predstavljaju blagu, umjerenu i tešku dijastoličku disfunkciju**



Sohn et al., JACC 1997

## Dopunske neinvazivne pretrage koje treba uzeti u obzir

U bolesnika kod kojih ehokardiografija u mirovanju nije dala dovoljno podataka, te u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (npr. teška ili refraktorna CHF i koronarna arterijska bolest), daljnje neinvazivne pretrage mogu biti ehokardiografija pod opterećenjem, prikazivanje pomoću radionuklida, te prikazivanje srca magnetskom rezonancom (*cardiac magnetic resonance, CMR*).

### Magnetska rezonancija srca (CMR)

- CMR je svestrana, vrlo točna i ponovljiva tehnika slikovnog prikazivanja za procjenu volumena lijeve i desne klijetke, sveukupne funkcije, regionalnih pokreta stijenki, debljine miokarda, zadebljanja, mase miokarda i srčanih zalistaka<sup>38,39</sup>. Ova metoda je vrlo prikladna za otkrivanje prirođenih mana, masa i tumora, te bolesti zalistaka i perikarda.

### Plućna funkcija

- Mjerenja plućne funkcije imaju malu vrijednost u dijagnosticiranju KZS. Međutim, ona su učinkovita za isključivanje respiracijskih uzroka zaduhe. Spirometrija se može pokazati korisnom za procjenu razmjera opstruktivne bolesti dišnih puteva, koja često postoji istodobno u bolesnika sa zatajivanjem srca.

### Testiranje pod opterećenjem

- U kliničkoj praksi testiranje pod opterećenjem ima ograničenu vrijednost za dijagnosticiranje zatajivanja srca. Međutim, normalan test uz maksimalno opterećenje, u bolesnika koji ne prima terapiju za zatajivanje srca, isključuje zatajivanje kao dijagnozu. Glavne primjene testiranja pod opterećenjem u KZS su više usredotočene na procjenu funkcije i liječenja, te na prognostičku procjenu.

### Invazivne pretrage

- Invazivne pretrage uglavnom nisu potrebne kako bi se utvrdila prisutnost KZS, no mogu biti važne za razjašnjenje uzroka ili kako bi se dobili prognostički podatci.

### Kateterizacija srca

Koronarnu angiografiju treba uzeti u obzir u bolesnika s akutnim ili akutno dekompenziranim KZS, te u bolesnika s teškim zatajivanjem srca (šok ili akutni plućni edem) koji ne odgovaraju na početno liječenje. Primjenu koronarne angiografije treba isto tako razmotriti u bolesnika s pektoralnom anginom ili bilo kojim drugim dokazom ishemije miokarda, ako ne odgovaraju na primjereno protuishemijsko liječenje. U kliničkim ispitivanjima revaskularizacija nije izmijenila prognozu kod zatajivanja srca, pa stoga koronarna arteriografija nije indicirana u odsutnosti pektoralne angine koja ne reagira na medikamentnu terapiju. Koronarna angiografija je, također, indicirana u bolesnika s refraktornim zatajivanjem srca nepoznate etiologije, te u bolesnika s dokazanom teškom mitralnom regurgitacijom ili bolešću aortnih zalistaka. Praćenje hemodinamskih varijabla pomoću plućnog arterijskog katetera je indicirano u bolesnika koji su primljeni na bolničko liječenje zbog kardiogenog šoka ili za liječenje bolesnika s KZS koji ne odgovaraju na početno i primjereno liječenje. Rutinsku kateterizaciju desnog srca ne treba rabiti za odmjeravanje kronične terapije.

### Drugi testovi neuroendokrine procjene osim natriuretskih peptida

- Testovi neuroendokrine aktivacije ne preporučuju se u dijagnostičke ili prognostičke svrhe u pojedinih bolesnika.

## Holter elektrokardiografija: pokretni EKG i dugotrajno bilježenje EKGa (HOLTER)

- Konvencionalno praćenje pomoću Holtera nema vrijednost u dijagnostici KSZ, no ono može otkriti i kvantificirati narav, učestalost i trajanje atrijskih i ventrikulskih aritmija koje pak mogu uzrokovati ili pogoršavati simptome zatajivanja srca. Bilježenje pomoću HOLTERa treba ograničiti na bolesnike s KZS i simptomima koji ukazuju na aritmiju.

## Zahtjevi za dijagnozu zatajivanja srca u kliničkoj praksi

- Da bi se zadovoljila definicija zatajivanja srca, moraju biti prisutni simptomi zatajivanja srca i objektivni dokazi srčane disfunkcije (tablica 1.). Procjena srčane funkcije samo pomoću kliničkih kriterija, nije dostatna. Srčanu disfunkciju treba objektivno procijeniti.

Ehokardiogram je najdjelotvorniji, kao jedino sredstvo u širokoj kliničkoj primjeni. Druga stanja mogu oponašati ili pogoršati simptome i znakove zatajivanja srca, pa ih stoga treba isključiti (tablica 3.). Kod bolesnika sa sumnjom na zatajivanja srca potrebno je primijeniti određeni postupke (slika 2.) kako bi se postavila dijagnoza. Dopunske pretrage (tablica 4.) treba provesti ili ponovno procijeniti u slučajevima gdje i dalje postoji dijagnostička sumnja ili pak klinička obilježja ukazuju na reverzibilni uzrok zatajivanja srca.

Slika 2. prikazuje pojednostavljeni plan procjene kod bolesnika sa simptomima koji ukazuju na zatajivanje srca ili sa znacima koji pobuđuju sumnju na sistoličku disfunkciju lijeve klijetke. Tablica 5. daje kratak pregled obrade kojom se povezuje dijagnostička sastavnica smjernica s dijelom koji se odnosi na liječenje.

**TABLICA 3. PRETRAGE KOJE TREBA RUTINSKI PROVODITI KAKO BI SE UTVRDILA PRISUTNOST I VJEROJATNI UZROCI ZATAJIVANJA SRCA**

Pretrage	Dijagnoza zatajivanja srca			Ukazuje na alternativnu ili dodatnu dijagnozu
	Neophodno	Upućuje na	Protiv	
Odgovarajući simptomi	+++		+++ (ako nema)	
Odgovarajući znakovi		+++		
Prikazana srčana disfunkcija (obično ehokardiografijom)	+++		+++ (ako nema)	
Odgovor simptoma ili znakova na terapiju		+++	+++ (ako nema)	
EKG			+++ (ako je normalan)	
Rendgenogram prsišta		Ako postoji plućna kongestija ili kardiomegalija	+ (ako je normalan)	Plućna bolest
Kompletna krvna slika				Anemija/sekundarna policitemija
Biokemija i analiza mokraće				Bubrežna ili jetrena bolest/dijabetes
Koncentracija natriuretskih peptida u plazmi kod neliječenih bolesnika (gdje je dostupno)		+ (ako je povišena)	+++ (ako je normalna)	Može biti normalna u liječenih bolesnika

+ = donekle važno; +++ = veoma važno

**TABLICA 4. DODATNE PRETRAGE KOJE PODUPIRU DIJAGNOZU ILI UKAZUJU NA ALTERNATIVNU DIJAGNOZU**

Pretrage	Dijagnoza zatajivanja srca		Ukazuje na alternativnu ili dodatnu dijagnozu
	Ukazuje na	Protiv	
Test opterećenja	+ (ako je poremećen)	+++ (ako je normalan)	
Testovi plućne funkcije			Plućna bolest
Testovi tiroidne funkcije			Bolest tiroidne žlijezde
Invazivno ispitivanje i angiografija			Koronarna arterijska bolest, ishemija
Srčani minutni volumen	+++ (ako je snižen u mirovanju)	+++ (ako je normalan; osobito tijekom vježbe)	
Tlak lijeve pretkljetke (plućni kapilarni tlak)	+++ (ako je povišen u mirovanju)	+++ (ako je normalan; u odsutnosti terapije)	

+ = donekle važno; +++ = veoma važno.

**TABLICA 5. SMJERNICE OBRADU**

- Utvrditi da bolesnik ima zatajivanje srca (u skladu s definicijom)
- Provjeriti manifestna obilježja u bolesti: plućni edem, zaduhu kod napora, zamaranje, periferni edem
- Procijeniti težinu simptoma
- Utvrditi etiologiju zatajivanja srca
- Identificirati čimbenike koji stanje ubrzavaju i pogoršavaju
- Identificirati supostojeće bolesti važne za zatajivanje srca i njegovo liječenje
- Procijeniti prognozu (tablica 6)
- Procijeniti čimbenike koji mogu zakomplicirati stanje (npr. bubrežna disfunkcija, artritis)
- Savjetovati bolesnika i rodbinu
- Odabrati primjereno liječenje
- Pratiti napredak i djelovati u skladu s njim

## Prognoza

- Problem definiranja prognoze kod zatajivanja srca je složen zbog mnogih razloga: višestruke etiologije, čestih supostojećih bolesti, ograničene mogućnosti ispitivanja parakrinih patofizioloških sustava, raznolike pojedinačne progresije i ishoda (iznenadna smrt kod progresivnog zatajivanja srca) te učinkovitosti liječenja. Štoviše, mnoge prognostičke studije su opterećene višestranim metodološkim ograničenjima. Varijable koje se opisuju, kao neovisni predskazatelji ishoda, navedene su u tablici 6.

TABLICA 6. STUPNJEVANJE RIZIKA UZ PREDSKAZATELJE KRONIČNOG ZATAJIVANJA SRCA

Demografski podaci/ anamneza	Klinički	Elektrofiziološki	Funkcijski/kod napora	Krv	Središnja hemodinamika
Starija dob <sup>*123-125</sup>	Visoka srčana frekvencija <sup>149</sup>	Širok QRS <sup>95,127</sup>	VO <sub>2</sub> max* (mL/kg/min <10-14) <sup>128-130</sup>	Visok serumski BNP <sup>31,131</sup>	Niska LVEF <sup>*124,132-134</sup>
Koronarna etiologija <sup>123,135</sup>	Ustrajno nizak krvni tlak <sup>*123</sup>	Niska varijabilnost srčane frekvencije <sup>136,137</sup>	Visok omjer VE/VCO <sub>2</sub> <sup>138</sup>	Visok norepinefrin u serumu <sup>139,140</sup>	Povišeni volumeni lijeve klijetke <sup>141,142</sup>
Šećerna bolest <sup>143</sup>	III.-IV. funkcionalni stadij NYHA <sup>123,124,144</sup>	Kompleksni ventrikulski ritmovi <sup>110,139</sup>	Niska sposobnost kod 6-minutnog hoda <sup>145,146</sup>	Nizak natrij u serumu <sup>*123,147</sup>	Nizak srčani indeks <sup>123</sup>
Reanimiran arrest <sup>*110</sup>	Nizak indeks tjelesne mase <sup>148</sup>	Promjenjivi T-val <sup>134</sup>		Visok kreatinin u serumu <sup>*123,147,150</sup>	Visok tlak punjenja lijeve klijetke <sup>123,124</sup>
Rasa <sup>126</sup>	Poremećaji respiracijskog ritma i frekvencije <sup>151,152</sup>			Visok bilirubin u serumu <sup>*147</sup> Anemija <sup>155</sup> Visok troponin u serumu <sup>158</sup> Visoka mokraćna kiselina u serumu <sup>160</sup>	Restriktivni tip mitralnog utoka <sup>153,154</sup> Poremećena funkcija desne klijetke <sup>156,157</sup> Kardiorakalni omjer <sup>139,159</sup>

NYHA=New York Heart Association; VE=ventilacijski volumen na minutu; VCO<sub>2</sub>=ventilacija CO<sub>2</sub>; BNP=moždani natriuretski peptid; LVEF=ejekcijska frakcija LK; \*Snažno.

## **Liječenje zatajivanja srca**

### **Ciljevi liječenja zatajivanja srca**

- (i) Prevencija – primarni cilj
  - a) Prevencija i/ili regulacija bolesti koje dovode do srčane disfunkcije i zatajivanja srca.
  - b) Prevencija progresije u zatajivanja srca kad se ustanovi srčana disfunkcija.
- (ii) Održavanje ili poboljšanje kvalitete života.
- (iii) Poboljšanje preživljenja.

### **Prevencija zatajivanja srca**

- Razvoj ventrikulske disfunkcije i zatajivanja može se odgoditi ili spriječiti liječenjem stanja koja dovode do zatajivanja srca, osobito u bolesnika s hipertenzijom i/ili koronarnom arterijskom bolešću (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>40</sup>.
- Prevencija zatajivanja srca treba uvijek biti primarni cilj.

Kad je disfunkcija miokarda već prisutna, prvi cilj je ukloniti osnovni uzrok ventrikulske disfunkcije ako je to moguće (npr. ishemija, toksične tvari, alkohol, lijekovi i bolest štitne žlijezde), pod uvjetom da koristi takve intervencije nadmašuju rizike. Kad se osnovni uzrok ne može ispraviti, liječenje valja usmjeriti ka odgađanju ili sprječavanju disfunkcije lijeve klijetke koja će povećati opasnost od iznenadne smrti i razvoja zatajivanja srca.

Kako izmijeniti progresiju od asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke do zatajivanja srca, opisuje se u poglavlju - "Liječenje asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke."

## Liječenje kroničnoga zatajivanja srca

Terapijski pristup kod bolesnika s KZS uzrokovanim sistoličnom disfunkcijom lijeve klijetke obuhvaća općenite savjete i druge nefarmakološke mjere, farmakološku terapiju, mehanička sredstva i kirurški zahvat. Danas dostupne vrste liječenja navedene su u tablicama 5. i 7.

### TABLICA 7. MOGUĆNOSTI LIJEČENJA: OPĆI SAVJETI I MJERE, TJELESNA AKTIVNOST I VJEŽBANJE, FARMAKOLOŠKA TERAPIJA, TE UREĐAJI I KIRURGIJA

#### *Nefarmakološko liječenje*

Opći savjeti i mjere  
Tjelesna aktivnost i vježbanje

#### *Farmakološka terapija*

ACE inhibitori  
Diuretici  
Antagonisti beta-adrenoceptora  
Antagonisti receptora aldosterona  
Antagonisti receptora angiotenzina  
Srčani glikozidi  
Vazodilatatori (nitrati/hidralazin)  
Pozitivni inotropni lijekovi  
Antikoagulacija  
Antiaritmici  
Kisik

#### *Uređaji i kirurgija*

Revaskularizacija (intervencije s kateterom i/ili operacija)  
Ostali oblici operacije (korekcija mitralnih zalistaka)  
Bi-ventrikulska (na više mjesta) elektrostimulacija  
Ugradivi kardioverter defibrilator (ICD)  
Presadivanje srca, pomoćni ventrikulski uređaji i umjetno srce

## Nefarmakološko liječenje

### Općeniti savjeti i mjere

(preporuka I. kategorije, razina dokaza C za nefarmakološko liječenje, ako nije drukčije navedeno)

### Podučavanje bolesnika i obitelji

Bolesnici s KZS i članovi njihove uže obitelji trebaju dobiti općenite savjete.

### Praćenje tjelesne težine

Bolesnicima se savjetuje da se redovito važu kako bi se pratio porast težine (najbolje rutinski svakodnevno, primjerice, nakon jutarnje toalete) i u slučaju naglog neočekivanog porasta težine, više od 2 kg kroz 3 dana, trebaju izvijestili liječnika ili prilagodili svoju dozu diuretika (npr. povisiti dozu, ako se primijeti stalan porast težine).

## Prehrambene mjere

### *Natrij.*

Problem je kontrolirati količinu soli u prehrani; to je važnije kod uznapredovalog nego kod blagog zatajivanja srca.

### *Tekućine.*

Upute za kontrolu tekućine treba dati bolesnicima s uznapredovalim zatajivanjem srca, s hiponatremijom ili bez nje. Točno količinsko ograničenje tekućine nije jasno utvrđeno, međutim, u praksi se preporuča ograničenje od 1,5-2 L/dan kod uznapredovalog zatajivanja srca.

### *Alkohol.*

Umjeren unos alkohola (jedno pivo, 1-2 čaše vina/dan) je dopušten, osim u slučaju alkoholne kardiomiopatije kad je zabranjen.

### *Pretilost*

Kod pretilih bolesnika liječenje KZS treba obuhvatiti i smanjenje težine.

### *Nenormalan gubitak težine*

Klinička ili subklinička malnutricija je prisutna u oko 50% bolesnika s teškim KZS. Gubitak ukupne tjelesne masti i tjelesne mase koji prati gubitak težine, naziva se srčanom kaheksijom. Srčana kaheksija je važan predskazatelj smanjenog preživljavanja<sup>41</sup>.

### *Pušenje*

Potrebno je uvijek savjetovati prestanak pušenja i poticati primjenu pomagala za prestanak pušenja; može se uključiti i terapija nikotinskom nadomjesnom terapijom.

### *Putovanje*

Ne treba poticati putovanje u mjesta na velikoj nadmorskoj visini, gdje je izrazitija vrućina ili vlažnost. Općenito se daje prednost kraćim letovima zrakoplovom, pred dugotrajnim putovanjima drugim prijevoznim sredstvima.

### *Seksualna aktivnost*

Nije moguće propisati smjernice glede savjetovanja o seksualnim aktivnostima. Daju se preporuke koje će umiriti bolesnika koji nema teško oštećenje, ali je prestrašen, i kako bi se umirio partner/ica koji su često još prestrašeniji; par se eventualno može uputiti na savjetovanje specijalisti. Malo se zna o učincima liječenja zatajivanja srca na seksualnu funkciju.

### *Savjeti o imunizaciji*

Nema dokumentiranih dokaza o učincima imunizacije u bolesnika sa zatajivanjem srca. Imunizacija protiv gripe je u širokoj primjeni.

### *Savjetovanje o lijekovima*

Treba poticati samoodređivanje (kad je to u praksi moguće) doze diuretika na temelju promjena u simptomima i težini (ravnoteža tekućine). Bolesnici mogu sami prilagoditi svoju dozu diuretika unutar prethodno utvrđenih individualiziranih granica.

### Lijekovi koje treba izbjegavati ili ih rabiti s oprezom

Slijedeće lijekove treba uzimati s oprezom, kad su propisani istodobno s bilo kojim oblikom liječenja zatajivanja srca ili ih treba izbjegavati:

- (i) nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i koksibi
- (ii) antiaritmiци I. skupine
- (iii) kalcijevi antagonisti (verapamil, diltiazem i kratkodjelujući derivati dihidropiridina)
- (iv) triciklični antidepresivi
- (v) kortikosteroidi
- (vi) litij

## Mirovanje, tjelesna aktivnost i vježbanje

### Mirovanje

Kod akutnog zatajivanja srca ili destabilizacije KZS preporuča se fizičko mirovanje ili ležanje u krevetu.

### Tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost poboljšava funkciju skeletnih mišića i time sveukupnu funkcijsku sposobnost. Bolesnike treba poticati i savjetovati kako provoditi svakodnevnu tjelesnu aktivnost i rekreaciju koja ne izaziva simptome. Programi za tjelovježbu savjetuju se kod stabilnih bolesnika s NYHA II.-III. Objavljene su standardizirane preporuke za tjelesnu aktivnost u bolesnika sa zatajivanjem srca Europskoga kardiološkog društva<sup>42</sup>.

## Farmakološka terapija

### Inhibitori enzima za konverziju angiotenzina

- Inhibitori enzima za konverziju angiotenzina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) preporučuju se kao lijek prvoga izbora, u bolesnika sa smanjenom sistoličnom funkcijom lijeve klijetke, izraženom kao subnormalna ejectionjska frakcija, tj. <40%-45%, sa simptomima ili bez njih (vidi neinvazivno slikovno prikazivanje, odjeljak Dijagnostika) (preporuka I. kategorije, razina dokaza A).
- ACE inhibitore treba titrirati naviše, do doza koje su se pokazale učinkovitima kod zatajivanja srca u velikim kontroliranim ispitivanjima (preporuka I. kategorije, razina dokaza A), a ne samo na temelju simptomatskog poboljšanja (preporuka I. kategorije, razina dokaza C).

### ACE inhibitori kod asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke

- Asimptomatske bolesnike s dokazanom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, treba liječiti ACE inhibitorom, kako bi se odgodio ili spriječio razvoj zatajivanja srca. ACE inhibitori, isto tako, smanjuju opasnost od infarkta miokarda i iznenadne smrti u ovoj situaciji (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>43-46</sup>.

### ACE inhibitori kod simptomatskog zatajivanja srca

- Svi bolesnici sa simptomatskim zatajivanjem srca, koje je uzrokovano sistoličnom disfunkcijom lijeve klijetke, trebaju primati ACE inhibitor (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>47</sup>.
- Inhibicija ACE poboljšava preživljavanje, simptome, funkcijsku sposobnost i smanjuje bolničko liječenje, kod bolesnika s umjerenim i teškim zatajivanjem srca i sistoličnom disfunkcijom lijeve klijetke.
- ACE inhibitore treba davati kao početnu terapiju, u odsutnosti zadržavanja tekućine. U bolesnika sa zadržavanjem tekućine, ACE inhibitore treba davati skupa s diureticima (preporuka I. kategorije, razina dokaza B)<sup>47,48</sup>.

- Inhibiciju ACE treba započeti u bolesnika sa znacima ili simptomima zatajivanja srca, čak i ako je prolazno, nakon akutne faze infarkta miokarda, i ako su simptomi prolazni, kako bi se poboljšalo preživljavanje i smanjio broj ponovnih infarkta i hospitalizacija zbog zatajivanja srca (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>44,45,49</sup>.
- Kod asimptomatskih bolesnika, s dokazanom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, korisno je dugotrajno liječenje ACE inhibitorom (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>43-46</sup>.
- Važniji štetni učinci udruženi s ACE inhibitorima su: kašalj, hipotenzija, bubrežna insuficijencija, hiperkalemija, sinkopa i angioedem. Blokatori angiotenzinskih receptora se mogu primijeniti kao učinkovita alternativa u bolesnika u kojih ACE inhibitor izaziva kašalj ili angioedem (preporuka I. kategorije, razina dokaza A). Promjene sistoličkog i dijastoličkog tlaka i porast serumskog kreatinina, obično su mali kod normotenzivnih bolesnika.
- Liječenje ACE inhibitorom je kontraindicirano u prisutnosti obostrane stenoze bubrežnih arterija i angioedema uz prethodno liječenje ACE inhibitorom (preporuka III. kategorije, razina dokaza A).

Rasponi ciljnih doza održavanja ACE inhibitora koje su se pokazale učinkovitima u različitim studijama, navedeni su u tablici 8. Preporučene početne doze i doze održavanja ACE inhibitora koje su odobrene za liječenje zatajivanja srca u Europi, prikazane su u tablici 9.

Doziranje ACE inhibitora treba uvijek započeti nižim dozama i titrirati do ciljne. Preporučeni postupci za uvođenje ACE inhibitora, navode se u tablici 10.

**TABLICA 8. DOZE ACE INHIBITORA KOJE SU SE POKAZALE UČINKOVITIMA U VELIKIM KONTROLIRANIM ISPITIVANJIMA ZATAJIVANJA SRCA ILI DISFUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE**

Studije smrtnosti	Lijek	Ciljna doza	Srednja dnevna doza
<b>Studije KZS</b>			
CONSENSUS Trial Study Group, 1987. <sup>48</sup>	Enalapril	20 mg b.i.d.	18,4 mg
V-HeFT II, 1991. <sup>161</sup>	Enalapril	10 mg b.i.d.	15,0 mg
The SOLVD Investigators, 1991. <sup>162</sup>	Enalapril	10 mg b.i.d.	16,6 mg
ATLAS, 1999. <sup>163</sup>	Lizinopril	Visoka doza: Niska doza:	32,5-35 mg na dan 2,5-5 mg na dan
<b>Studije nakon infarkta miokarda, disfunkcije lijeve klijetke, s ili bez zatajivanja srca</b>			
SAVE, 1992. <sup>44</sup>	Kaptopril	50 mg t.i.d.	127 mg
AIRE, 1993. <sup>49</sup>	Ramipril	5 mg b.i.d.	(nije dostupno)
TRACE, 1995. <sup>45</sup>	Trandolapril	4 mg na dan	(nije dostupno)

**TABLICA 9. PREPORUČENI RASPONI DOZE ODRŽAVANJA ACE INHIBITORA ZA NEKE LIJEKOVE ODOBRENE ZA ZATAJIVANJE SRCA U EUROPI\***

Lijek	Početna doza	Doza održavanja
DOKUMENTIRANI UČINCI NA SMRTNOST/HOSPITALIZACIJU		
<b>Kaptopril</b>	6,25 mg t.i.d.	25-50 mg t.i.d.
<b>Enalapril</b>	2,5 mg na dan	10 mg b.i.d.
<b>Lisinopril</b>	2,5 mg na dan	5-20 mg na dan
<b>Ramipril</b>	1,25-2,5 mg na dan	2,5-5 mg b.i.d.
<b>Trandolapril</b>	1 mg na dan	4 mg na dan

\*Proizvođačeve ili regulatorne preporuke.

**TABLICA 10. PREPORUČENI POSTUPAK ZA UVOĐENJE ACE INHIBITORA ILI BLOKATORA ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA**

- Preispitati potrebu za diureticima i vazodilatorima  
Izbjegavati prekomjernu diurezu prije terapije. Razmotriti smanjenje ili povlačenje diuretika, ako ih bolesnik rabi, kroz 24 h.
- Može biti razumno započeti terapiju navečer, u ležećem položaju, kako bi se smanjio potencijalan negativni učinak na krvni tlak, iako nema podataka u svezi zatajivanja srca, u tom smislu (razina dokaza C). Kad se započinje ujutro, savjetuje se nadzor kroz nekoliko sati uz kontrolu krvnog tlaka, kod rizičnih bolesnika s bubrežnom disfunkcijom ili niskim krvnim tlakom.
- Započeti s niskom dozom (tablica 9.) i povećavati do doza održavanja koje su se pokazale učinkovitim u velikim ispitivanjima (tablica 8.)
- Ako se funkcija bitno pogorša, obustaviti terapiju
- Izbjegavati diuretike koji štede kalij za vrijeme uvođenja terapije
- Izbjegavati NSAID i koksibe
- Provjeriti krvni tlak, bubrežnu funkciju i elektrolite 1-2 tjedna nakon svakog povećanja doze, nakon 3 mjeseca, a potom u redovitim razmacima od 6 mjeseci

Slijedeće bolesnike treba uputiti specijalisti:

- Nepoznat uzrok zatajivanja srca
- Sistolični krvni tlak <100 mm Hg
- Kreatinin u serumu >150 μmol/L
- Natrij u serumu <135 mmol/L
- Teško zatajivanje srca
- Bolest zalistaka kao primarni uzrok

Potrebno je redovito motrenje bubrežne funkcije: 1) prije, 1-2 tjedna nakon svakog povećanja doze, i u razmaku od 3-6 mjeseci; 2) kod povećanja doze ACE inhibitora ili kad se dodaju drugi lijekovi koji mogu utjecati na bubrežnu funkciju (npr. antagonist aldosterona ili blokator angiotenzinskih receptora); 3) u bolesnika s prošlom ili sadašnjom bubrežnom disfunkcijom ili poremećajem elektrolita, potrebna su češća mjerenja; 4) tijekom svakog boravka u bolnici.

## Diuretici

### Diuretici Henleove petlje, tiazidi i metolazon

- Diuretici su ključni za simptomatsko liječenje kad je prisutno preopterećenje tekućinom koje se očituje kao plućna kongestija ili periferni edem. Primjena diuretika dovodi do brzog poboljšanja dispneje i boljeg podnošenja tjelesnog napora (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>50,51</sup>.
- Nema kontroliranih randomiziranih studija koje bi procjenjivale učinak ovih lijekova na simptome ili preživljavanje. Diuretike treba uvijek davati u kombinaciji s ACE inhibitorima i beta-blokatorima ako ih bolesnik podnosi (preporuka I. kategorije, razina dokaza A).

Podrobne preporuke i glavne nuspojave navode se u tablicama 11. i 12.

### TABLICA 11. DIURETICI

#### Počtna diuretska terapija

- Diuretici Henleove petlje ili tiazidi. Uvijek davati uz ACE inhibitor
- Ako je stopa glomerularne filtracije <30 mL/min, ne rabiti tiazide, osim kao lijek propisan sinergistički s diureticima Henleove petlje

#### Nedostatan odgovor:

- Povećati dozu diuretika
- Kombinirati diuretike Henleove petlje i tiazide
- Kod ustrajnog zadržavanja tekućine: davati diuretike Henleove petlje dvaput na dan
- Kod teškog zatajivanja srca dodati metolazon, uz često mjerenje kreatinina i elektrolita

#### Diuretici koji štede kalij: triamteren, amilorid i spironolakton

- Rabiti samo ako hipokalemija ustraje nakon uvođenja ACE inhibitora i diuretika
- Započeti s davanjem niske doze jedanput na tjedan; provjeriti kalij i kreatinin u serumu nakon 5-7 dana i primjereno titrirati. Ponovno provjeriti svakih 5-7 dana, dok vrijednosti kalija ne postanu stabilne

### TABLICA 12. DIURETICI (ORALNI): DOZIRANJE I NUSPOJAVE

	Počtna doza (mg)		Najviša preporučena dnevna doza (mg)		Znatnije nuspojave
<b>Diuretici Henleove petlje</b>					
Furosemid	20-40		250-500		Hipokalemija, hipomagnezija, hiponatremija
Bumetanid	0,5-1,0		5-10		Hiperuricemija, netolerancija glukoze
Torasemid	5-10		100-200		Acido-bazni poremećaj
<b>Tiazidi</b>					
Bendroflumetiazid	2,5		10		Hipokalemija, hipomagnezija, hiponatremija
Hidroklorotiazid	25		50-75		Hiperuricemija, netolerancija glukoze
Metolazon	2,5		10		Hiperuricemija, netolerancija glukoze
Indapamid	2,5		2,5		Acido-bazni poremećaj
<b>Diuretici koji štede kalij</b>	+ACEI	-ACEI	+ACEI	-ACEI	
Amilorid	2,5	5	20	40	Hiperkalemija, osip
Triamteren	25	50	100	200	Hiperkalemija
Spironolakton	12,5-25	50	50	100-200	Hiperkalemija, ginekomastija

## Diuretici koji štede kalij

- Diuretike koji štede kalij treba propisivati samo onda kad hipokalemija ustrajava usprkos ACE inhibitorima ili kod teškog zatajivanja srca, usprkos kombinaciji ACE inhibitora i niske doze spironolaktona (preporuka I. kategorije, razina dokaza C). U bolesnika koji zbog hiperkalemije i bubrežne disfunkcije ne podnose čak ni niske doze antagonist aldosterona, može se primijeniti amilorid ili triamteren (preporuka IIb. kategorije, razina dokaza C).
- U ovoj situaciji su dodatci kalija općenito neučinkoviti (preporuka III. kategorije, razina dokaza C).
- Primjena svih diuretika koji štede kalij zahtijeva praćenje opetovanim mjerenjima kreatinina i kalija u serumu. U praksi se serumski kreatinin i kalij mjere svakih 5-7 dana od početka liječenja, sve dok vrijednosti ne postanu stabilne, a zatim se mjerenje može provoditi svakih 3-6 mjeseci.

## Antagonisti beta-adrenoceptora

- Beta-blokatore treba uzeti u obzir za liječenje svih bolesnika (NYHA II.-IV.) sa stabilnim, blagim, umjerenim i teškim zatajivanjem srca, proizišlim iz ishemijske ili neishemijske kardiomiopatije, i sa smanjenom LVEF na standardnom liječenju, uključujući diuretike i ACE inhibitore, ako ne postoje kontraindikacije (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>52-58</sup>.
- Liječenje beta-blokatorima smanjuje potrebu za bolničkim liječenjem, poboljšava razinu funkcionalnosti, i dovodi do rijetih pogoršanja zatajivanja srca. Ovaj povoljan učinak, dosljedno se bilježio u podskupinama različite dobi, spola, razine funkcionalnosti, LVEF, ishemijske ili neishemijske etiologije (preporuka I. kategorije, razina dokaza A).
- U bolesnika s sistoličnom disfunkcijom lijeve klijetke, sa simptomatskim zatajivanjem srca ili bez njega, nakon akutnog infarkta miokarda, preporuča se dugotrajna primjena beta-blokatora uz ACE inhibitore, radi smanjenja smrtnosti (preporuka I. kategorije, razina dokaza B)<sup>59</sup>.
- U bolesnika sa zatajivanjem srca, različiti beta-blokatori mogu imati različite kliničke učinke<sup>60,61</sup>. Prema navedenom, preporučiti se mogu samo bisoprolol, karvedilol, metoprolol sukcinat i nebivolol (preporuka I. kategorije, razina dokaza A).

### Uvođenje terapije

Početna doza mora biti niska i treba ju polako i progresivno povećavati do ciljne doze primijenjene u velikim kliničkim ispitivanjima. Titriranje treba prilagoditi pojedinačnim odgovorima.

Tijekom titriranja beta-blokatori mogu sniziti srčanu frekvenciju, privremeno izazvati depresiju miokarda i pogoršati simptome zatajivanja srca. Na tablici 13. prikazan je preporučeni postupak za primjenu beta-blokatora u kliničkoj praksi, kao i kontraindikacije.

Tablica 14. prikazuje način titriranja za lijekove primijenjene u najvažnijim studijama.

**TABLICA 13. PREPORUČENI POSTUPAK ZA UVOĐENJE BETA-BLOKATORA**

- I. Bolesnici trebaju biti na temeljnoj terapiji ACE inhibitorom, ako nije kontraindicirana
- II. Bolesnik mora biti u relativno stabilnom stanju, bez potrebe za intravenskom inotropnom terapijom i bez znakova znatnijeg zadržavanja tekućine
- III. Započinje se s niskom dozom i titrira do doza održavanja koje su se pokazale učinkovitima u velikim ispitivanjima. Dozu se može podvostručiti svakih 1-2 tjedna, ako bolesnik dobro podnosi prethodnu dozu. Većina bolesnika se može liječiti ambulantno.
- IV. Za vrijeme razdoblja titriranja ili nakon njega, može nastupiti prolazno pogoršanje zatajivanja, hipotenzija ili bradikardija.
- Potrebno je pratiti bolesnika u svezi simptoma zatajivanja srca, zadržavanja tekućine, hipotenzije i simptomatske bradikardije.
  - Ukoliko se simptomi pogoršaju, najprije se povisuje doza diuretika ili ACE inhibitora; privremeno se može sniziti doza beta-blokatora.
  - Ako nastupi hipotenzija, najprije se snižava doza vazodilatatora; privremeno se može sniziti doza beta-blokatora.
  - Potrebno je smanjiti ili prekinuti davanje lijekova koji mogu sniziti srčanu frekvenciju u prisutnosti bradikardije; doza beta-blokatora se može smanjiti, ali ga se prekida samo ako je to očito potrebno.
  - Treba uvijek razmotriti ponovno uvođenje i/ili povišenje doze beta-blokatora, kad bolesnik postane stabilan.

Ako je potrebna inotropna potpora za liječenje dekompenziranog bolesnika na beta-blokatoru, prednost se daje inhibitorima fosfodiesteraze, budući da beta-blokatori ne djeluju protivno njihovim hemodinamskim učincima.

**Slijedeće bolesnike treba uputiti na specijalističku skrb:**

- Teško zatajivanje srca III./IV. funkcionalnog stadija prema NYHA klasifikaciji
- Nepoznata etiologija
- Relativne kontraindikacije: asimptomatska bradikardija i/ili nizak krvni tlak
- Nepodnošenje niskih doza lijekova
- Prethodna uporaba beta-blokatora i prekid zbog simptoma
- Sumnja na bronhijalnu astmu ili tešku plućnu bolest

**Kontraindikacije za primjenu beta-blokatora, u bolesnika sa zatajivanjem srca:**

- Bronhalna astma
- Teška bronhijalna bolest
- Simptomatska bradikardija ili hipotenzija

**TABLICA 14. POČETNA DOZA, CILJNA DOZA I RASPORED TITRIRANJA BETA-BLOKATORA U NOVIJIM VELIKIM KONTROLIRANIM ISPITIVANJIMA**

Beta-blokator	Prva doza (mg)	Povećanje (mg/dan)	Ciljna doza (mg/dan)	Razdoblje titriranja
Bisoprolol <sup>164</sup>	1,25	2,5; 3,75; 5; 7,5; 10	10	Tjedni – mjeseci
Metoprolol sukcinat CR <sup>165</sup>	12,5/25	25; 50; 100; 200	200	Tjedni – mjeseci
Karvedilol <sup>54</sup>	3,125	6,25; 12,5; 25; 50	50	Tjedni – mjeseci
Nebivolol <sup>58</sup>	1,25	2,5; 5; 10	10	Tjedni – mjeseci

Dnevna učestalost davanja lijeka, kao u ispitivanjima navedenim literaturnim brojem.

## Antagonisti receptora aldosterona

- Antagonisti aldosterona preporučuju se, uz ACE inhibitore, beta-blokatore i diuretike, kod uznapredovalog zatajivanja srca (NYHA III.-IV.) sa sistoličkom disfunkcijom, radi poboljšanja preživljavanja i pobola (preporuka I. kategorije, razina dokaza B)<sup>62</sup>.
- Antagonisti aldosterona preporučuju se, uz ACE inhibitore i beta-blokatore, kod zatajivanja srca nakon infarkta miokarda sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke i znacima zatajivanja srca ili šećernom bolešću, radi smanjenja smrtnosti i pobola (preporuka I. kategorije, razina dokaza B)<sup>63</sup>.

Pitanja davanja i doziranja antagonista aldosterona obrađena su u tablici 15.

### TABLICA 15. POSTUPCI KOD DAVANJA I DOZIRANJA ANTAGONISTA ALDOSTERONA (SPIRONOLAKTON, EPLERENON)

- Uočiti je li bolesnik u stanju teškog zatajivanja srca (NYHA III.-IV.), usprkos terapiji ACE inhibitorima/diureticima
- Provjeriti kalij (<5,0 mmol/L) i kreatinin (<250 μmol/L) u serumu
- Dodati nisku dozu (spironolaktona 12,5-25 mg, eplerenona 25 mg) na dan
- Provjeriti kalij i kreatinin u serumu nakon 4-6 dana
- Ako je u bilo koje vrijeme kalij u serumu 5-5,5 mmol/L, smanjiti dozu za 50%. Prekinuti davanje ako je kalij u serumu >5,5 mmol/L
- Ako nakon mjesec dana simptomi ustraju, a postoji normokalemija, povećati na 50 mg na dan. Provjeriti kalij/kreatinin u serumu nakon tjedan dana

## Blokatori receptora angiotenzina II.

Za bolesnike s sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke:

- Blokatori receptora angiotenzina II. (*angiotensin II receptor blocker*, ARB) mogu se rabiti kao alternativa ACE inhibitorima kod simptomatskih bolesnika koji ne podnose ACE inhibitore, za poboljšanje pobola i smrtnosti (preporuka I. kategorije, razina dokaza B)<sup>64-67</sup>.
- Izgleda da ARB i ACE inhibitori imaju sličnu učinkovitost kod KZS na smrtnost i pobol (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B). Kod akutnog infarkta miokarda sa znacima zatajivanja srca ili disfunkcije lijeve klijetke, ARB i ACE inhibitori imaju sličan ili jednak učinak na smrtnost (preporuka I. kategorije, razina dokaza B)<sup>68</sup>.
- ARB se mogu primjenjivati u kombinaciji s ACE inhibitorima u bolesnika koji ostaju simptomatični, kako bi se smanjila smrtnost (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B) i broj prijama u bolnicu zbog zatajivanja srca (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>65,69-71,170</sup>.

U bolesnika s NYHA III. koji ostaju simptomatični, usprkos liječenju diureticima, ACE inhibitorima i beta-blokatorima, nema konačnih dokaza za preporuku nekog dodatnog lijeka (ARB ili antagonist aldosterona) za smanjenje daljnjih hospitalizacija zbog zatajivanja srca ili smrtnosti.

Zabrinutost koju su izazvala prva ispitivanja u svezi moguće negativne interakcije između ARB i beta-blokatora, nisu potvrdile novije studije u bolesnika sa stanjem nakon infarkta miokarda ili KZS (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>65,68</sup>.

### Doziranje

Uvođenje i praćenje ARB, što je navedeno u tablici 10, slično je postupcima za ACE inhibitore. Dostupni pripravci ARB i preporučene razine doziranja prikazani su u tablici 16.

TABLICA 16. DANAS DOSTUPNI ANTAGONISTI RECEPTORA ANGIOTENZINA II.

Lijek	Dnevna doza (mg)
<b>Dokazani učinci na smrtnost/pobol</b>	
Kandesartan cileksetil <sup>65</sup>	4-32
Valsartan <sup>67</sup>	80-320
<b>Također dostupni:</b>	
Eprosartan <sup>165</sup>	400-800
Losartan <sup>166,167</sup>	50-100
Irbesartan <sup>168</sup>	150-300
Telmisartan <sup>169</sup>	40-80

### Srčani glikozidi

- Srčani glikozidi su indicirani kod atrijske fibrilacije i bilo kojeg stupnja simptomatskog zatajivanje srca, bez obzira je li mu uzrok disfunkcija lijeve klijetke ili ne. Srčani glikozidi usporavaju ventrikulsku frekvenciju, što poboljšava ventrikulsku funkciju i simptome (preporuka I. kategorije, razina dokaza B)<sup>72</sup>.
- Kombinacija digoksina i beta-blokatora je bolja od bilo kojeg od ovih lijekova pojedinačno, u bolesnika s atrijskom fibrilacijom (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B)<sup>73</sup>.
- Digoksin nema učinka na smrtnost, ali može smanjiti broj hospitalizacija, osobito onih zbog pogoršanja zatajivanja srca, u bolesnika sa zatajivanjem uzrokovanim sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke i sinusnim ritmom, liječenih ACE inhibitorima, beta-blokatorima, diureticima, te kod teškog zatajivanja srca spironolaktonom (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza A).
- Kontraindikacije za primjenu srčanih glikozida uključuju bradikardiju, AV blok drugog i trećeg stupnja, sindrom bolesnog sinusa, sindrom karotidnog sinusa, Wolff-Parkinson-Whiteov sindrom, hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju, hipokalemiju i hiperkalemiju.

### Digoksin

Uobičajena dnevna doza oralnog digoksina je 0,125-0,25 mg, ako je kreatinin u serumu unutar normalnog raspona (u starijih osoba 0,0625-0,125 mg, ponekad 0,25 mg).

### Vazodilatatori kod kroničnog zatajivanja srca

- Vazodilatacijski lijekovi s izravnim djelovanjem, nemaju neku specifičnu ulogu u liječenju KSZ (preporuka III. kategorije, razina dokaza A), iako se mogu rabiti kao pomoćna terapija za anginu ili supstojeću hipertenziju (preporuka I. kategorije, razina dokaza A).

### Hidralazin-izosorbid dinitrat

- U slučaju nepodnošenja ACE inhibitora i ARB, može se pokušati s kombinacijom hidralazina/nitrata za smanjenje smrtnosti i pobola, te za poboljšanje kvalitete života (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B)<sup>74</sup>.

### Nitrati

- Nitrati se mogu rabiti za liječenje supstojeće angine ili za ublažavanje dispneje (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza C). Nema dokaza da oralni nitrati poboljšavaju simptome kroničnog zatajivanja srca ili u tijeku akutnog pogoršanja.

### Alfa-adrenergični blokatori

- Nema dokaza u korist primjene alfa-adrenergičnih blokatora kod zatajivanja srca (preporuka III. kategorije, razina dokaza B)<sup>75</sup>.

### Antagonisti kalcija

- Antagonisti kalcija se ne preporučuju za liječenje zatajivanja srca uzrokovanog sistoličkom disfunkcijom. Kalcijevi antagonisti, tipa diltiazema i verapamila, osobito se ne preporučuju kod zatajivanja srca zbog sistoličke disfunkcije; oni su kontraindicirani uz beta-blokatore (preporuka III. kategorije, razina dokaza C)<sup>76,77</sup>.
- Dodavanje novijih kalcijevih antagonista (felodipina i amlodipina), standardnoj terapiji kod zatajivanja srca, ne poboljšava simptome niti utječe na preživljenje (preporuka III. kategorije, razina dokaza A)<sup>76,77</sup>.

Kako podatci o dugoročnoj neškodljivosti za felodipin i amlodipin pokazuju neutralan učinak na preživljenje, može ih se koristiti kao neškodljivu alternativu za liječenje supostojeće arterijske hipertenzije ili angine, koju se ne uspijeva regulirati nitratima i beta-blokatorima.

### Nesiritid

Pokazalo se da nesiritid, rekombinantni ljudski moždani ili natriuretski peptid tip B (*B-type natriuretic peptide*, BNP), učinkovito poboljšava subjektivni stupanj dispneje i izaziva značajnu vazodilataciju, kad ga se daje intravenski bolesnicima s akutnim zatajivanjem srca. Kliničko iskustvo s nesiritidom je još uvijek ograničeno. Nesiritid bi mogao uzrokovati hipotenziju, a neki bolesnici na njega ne odgovaraju.

### Pozitivna inotropna terapija

- Opetovano ili dugotrajno liječenje oralnim inotropnim lijekovima povećava smrtnost i ne preporuča se kod KZS (preporuka III. kategorije, razina dokaza A).
- Intravensko davanje inotropnih lijekova često se primjenjuje u bolesnika s teškim zatajivanjem srca sa znacima plućne kongestije i periferne hipoperfuzije. Međutim, mogu nastupiti komplikacije povezane s tom terapijom, a njihov učinak na prognozu nije zasigurno utvrđen. Razina dokaza i intenzitet preporuke razlikuju se ovisno o lijeku<sup>13</sup>.
- Preliminarni podatci ukazuju na to da bi neki kalcijevi senzibilizatori (npr. levosimendan) mogli imati povoljan učinak na simptome i funkciju krajnjih organa, te da su neškodljivi<sup>78</sup>.

### Antitrombotski lijekovi

- Kod KZS udruženog s atrijskom fibrilacijom, prethodnim tromboembolijskim ispadom ili pokretnim trombom lijeve klijetke, antikoagulatorna terapija je apsolutno indicirana (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>79</sup>.
- Malo je dokaza koji pokazuju da antitrombotski lijekovi utječu na rizik od smrti ili vaskularnih ispada u bolesnika sa zatajivanjem srca.
- Nakon prethodnog infarkta miokarda, preporuča se aspirin ili oralni antikoagulansi kao sekundarna profilaksa (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza C)<sup>80</sup>.
- Aspirin treba izbjegavati u bolesnika s ponovljenom hospitalizacijom zbog pogoršanja zatajivanja srca (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B).

Zbog mogućih komplikacija pojačanog krvarenja, antikoagulantne lijekove treba davati u strogo kontroliranim uvjetima i pratiti u primjereno vođenim antikoagulacijskim ambulancama.

Bolesnici s KSZ imaju visok rizik od tromboembolijskih ispada. Čimbenici koji predisponiraju tromboemboliju su: nizak minutni volumen srca s relativnom stazom krvi u proširenim klijetkama, slaba kontraktilnost, nenormalnost u pokretljivosti regionalnih stijenki i fibrilacija atrijska. Malo je dokaza koji govore u prilog istodobnog liječenja ACE inhibitorom i aspirinom kod zatajivanja srca<sup>81-83</sup>.

Općenito, stope tromboembolijskih komplikacija kod zatajivanja srca su toliko niske da ograničavaju procjenu bilo kakvog mogućeg povoljnog učinka antikoagulacijske/antitrombotske terapije u ovih bolesnika.

## Antiaritmici

Drugi antiaritmici, osim beta-blokatora, općenito nisu indicirani u bolesnika s KSZ. Liječenje antiaritmikima može biti indicirano u bolesnika s atrijskom fibrilacijom (rijetko undulacijom), nepostojanom ili postojanom ventrikulskom tahikardijom.

### Antiaritmici I. skupine

- Antiaritmike I. skupine treba izbjegavati, jer oni mogu izazvati smrtonosne ventrikulske aritmije, imaju štetan hemodinamski učinak i snižavaju preživljenje kod zatajivanja srca (preporuka III. kategorije, razina dokaza B)<sup>84</sup>.

### Antiaritmici II. skupine

- Beta-blokatori smanjuju iznenadnu smrt kod zatajivanja srca (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>85</sup>. Beta-blokatori mogu biti indicirani, sami ili u kombinaciji s amiodaronom ili nefarmakološkom terapijom, u liječenju postojanih ili nepostojanih ventrikulskih tahiaritmija (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza C)<sup>86</sup>.

### Antiaritmici III. skupine

- Amiodaron je učinkovit kod većine supraventrikulskih i ventrikulskih aritmija (preporuka I. kategorije, razina dokaza A). Amiodaronom se može ponovno uspostaviti ili održavati sinusni ritam u bolesnika sa zatajivanjem srca i atrijskom fibrilacijom, čak i u prisutnosti povećane lijeve pretklijetke, ili poboljšati uspješnost kardioverzije, pa liječenje amiodaronom ima prednost u ovom stanju<sup>87,88</sup>. Amiodaron je jedini antiaritmijski lijek bez klinički značajnih negativnih inotropnih učinaka.

Rutinsko davanje amiodarona bolesnicima sa zatajivanjem srca nije opravdano (preporuka III. kategorije, razina dokaza A)<sup>89,90</sup>.

## Terapija kisikom

- Kisik se primjenjuje za liječenje akutnog zatajivanja srca, no općenito nema primjene kod KZS (preporuka III. kategorije, razina dokaza C).

## Kirurgija i uređaji

### Zahvati revaskularizacije, operacija mitralnih zalistaka i rekonstrukcija klijetke

- Ako su prisutni klinički simptomi zatajivanja srca, treba uvijek razmotriti patologiju koju je moguće ispraviti kirurškim zahvatom (preporuka I. kategorije, razina dokaza C).

### Revaskularizacija

- Nema podataka iz multicentričnih ispitivanja koji bi podupirali primjenu zahvata revaskularizacije za olakšanje simptoma zatajivanja srca. Opservacijska ispitivanja zatajivanja srca ishemijskog podrijetla, obavljena u jednom centru, ukazuju na to da bi revaskularizacija mogla rezultirati simptomatskim poboljšanjem (preporuka IIb. kategorije, razina dokaza C).
- Sve dok ne budu objavljeni rezultati randomiziranih ispitivanja, revaskularizacija (kirurška ili perkutana) se ne preporuča kao rutinski zahvat u bolesnika sa zatajivanjem srca i koronarnom bolešću (preporuka III. kategorije, razina dokaza C).

### Operacija mitralnih zalistaka

- Operacija mitralnih zalistaka u bolesnika s teškom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke i teškom insuficijencijom mitralnih zalistaka zbog ventrikulske insuficijencije, može dovesti do simptomatskog poboljšanja u odabраних bolesnika sa zatajivanjem srca (preporuka IIb. kategorije, razina dokaza C).
- To također vrijedi za sekundarnu mitralnu insuficijenciju koja je posljedica dilatacije lijeve klijetke.

### Rekonstrukcija lijeve klijetke

#### LV aneurizmektomija

- LV aneurizmektomija je indicirana u bolesnika s velikim, zasebnim aneurizmama lijeve klijetke u kojih se razvija zatajivanje srca (preporuka I. kategorije, razina dokaza C).

#### Kardiomioplastika

- Danas se kardiomioplastika ne može preporučiti za liječenje zatajivanja srca (preporuka III. kategorije, razina dokaza C).
- Kardiomioplastika se ne može smatrati izglednom alternativom presađivanju srca (preporuka III. kategorije, razina dokaza C).

#### Djelomična lijeva ventrikulektomija (Batistina operacija)

- Djelomična lijeva ventrikulektomija se ne može preporučiti za liječenje zatajivanja srca (preporuka I. kategorije, razina dokaza C). Nadalje, Batistinu operaciju se ne smije smatrati alternativom presađivanju srca (preporuka III. kategorije, razina dokaza C).

#### Vanjska rekonstrukcija klijetke

- Danas se vanjska rekonstrukcija klijetke ne može preporučiti za liječenje zatajivanja srca. Preliminarni podatci ukazuju na poboljšanje dimenzija lijeve klijetke i NYHA funkcionalnog stadija, uz neke uređaje (preporuka IIb. kategorije, razina dokaza C).

### Elektrostimulatori

- Elektrostimulatori se rabe u bolesnika sa zatajivanjem srca za liječenje bradikardije, kad za to postoje konvencionalne indikacije. Elektrostimuliranje samo desne klijetke u bolesnika sa sistoličnom disfunkcijom, izazvati će ventrikulsku dissinkroniju i može pojačati simptome (preporuka III. kategorije, razina dokaza A).
- Resinkronizacijska terapija pomoću biventrikulske elektrostimulacije može doći u obzir kod bolesnika sa smanjenom ejekcijskom frakcijom i ventrikulskom dissinkronijom (širina QRS  $\geq 120$  ms), i u onih koji ostanu simptomatični (NYHA III.-IV.) usprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji, za poboljšanje

simptoma (preporuka I. kategorije, razina dokaza A), hospitalizacije (preporuka I. kategorije, razina dokaza A) i smrtnosti (preporuka I. kategorije, razina dokaza B).

Biventrikulska elektrostimulacija poboljšava simptome, sposobnost za tjelesnu aktivnost, te smanjuje hospitalizaciju<sup>91-94</sup>. Nedavno je dokazan značajan učinak na smrtnost, kao i povoljan učinak na dugoročnu smrtnost ili hospitalizaciju zbog svih uzroka<sup>171</sup>.

## Ugradivi kardioverter defibrilatori

- Ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora (*implantable cardioverter defibrillator*, ICD) u kombinaciji s biventrikulskom elektrostimulacijom, dolazi u obzir kod bolesnika koji ostanu simptomatični, s teškim zatajivanjem srca NYHA III.-IV. uz LVEF  $\leq 35\%$  i trajanje QRS  $\geq 120$  ms, kako bi se smanjila smrtnost i pobol (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B)<sup>93</sup>.
- Liječenje pomoću ICD preporuča se za poboljšanje preživljenja u bolesnika koji su preživjeli srčani zastoj ili imaju postojanu ventrikulsku tahikardiju koju teško podnose, ili je udružena sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>95</sup>.
- Ugradnja ICD je razumna u odabраних bolesnika s LVEF  $< 30\%$ - $35\%$ , ne unutar 40 dana od infarkta miokarda, na optimalnoj osnovnoj terapiji koja uključuje ACE inhibitor, ARB, beta-blokator i antagonist aldosterona, gdje je primjereno, a radi smanjenja iznenadne smrti (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>90,96,97</sup>.

U bolesnika s dokumentiranom postojanom ventrikulskom tahikardijom ili ventrikulskom fibrilacijom, ICD je veoma učinkovit u liječenju opetovanih pojava ovih aritmija, bilo antitahikardijskom elektrostimulacijom ili kardioverzijom/defibrilacijom, smanjujući tako pobol i potrebu za ponovnom hospitalizacijom. Kriteriji za odabir, ograničeno praćenje, povećan pobol udružen s ugradnjom ICD i niska razina isplativosti, čine ovu metodu neprimjerenom za širu primjenu kod KSZ.

U studiju COMPANION, uključeni su bolesnici sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke i širokim QRS kompleksom koji ukazuje na dissinkroniju, i zatajivanjem srca; ona je pokazala kako ugradnja ICD u kombinaciji s resinkronizacijom, kod bolesnika s teškim zatajivanjem srca, snižava smrtnost i pobol (vidi odjeljak Resinkronizacija)<sup>93</sup>. Međutim, CRT-D nije bila bolja od same CRT u smislu smanjenja smrtnosti, pa se stoga prednost može dati onoj vrsti liječenja koja je udružena s nižim pobolom i troškovima u većine bolesnika. CRT-D treba čuvati za bolesnike s vrlo visokim rizikom od iznenadne smrti usprkos medikamentnoj terapiji i samoj CRT. Isplativost ovoga liječenja tek treba utvrditi<sup>98</sup>.

U studiji SCD-HeFT je 2521 bolesnik s CHF i LVEF  $\leq 35\%$  nasumce podijeljen u skupine na placebo, amiodaronu ili s ugradnjom ICD s jednom elektrodom. Nakon medijana praćenja od 45,5 mjeseci zabilježeno je značajno sniženje smrtnosti uz liječenje pomoću ICD; HR 0,77 (97,5% CI: 0,62-0,96;  $p=0,007$ )<sup>90</sup>. Nije bilo razlike između učinka placeba i amiodarona na preživljenje.

U nekoliko nedavnih meta-analiza procjenjivao se učinak ugradnje ICD na smrtnost od svih uzroka, kod simptomatskih bolesnika sa smanjenom ejekcijskom frakcijom<sup>83,99,100</sup>. Kako je djelotvornost kod ICD ovisna o vremenu<sup>101</sup>, predviđeno trajanje liječenja je važno kod utvrđivanja isplativosti. Prema tome, u obzir treba uzeti bolesnikovu dob i nesrčane supostojeće bolesti.

Poboljšanje liječenja bolesnika s NYHA IV. nije potvrđeno, osim ako je udruženo s CRT u kontekstu dissinkronije. Nema dokaza da je korist u bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom proporcionalno manja, no kako je prognoza u ovoj skupini općenito bolja, apsolutna korist može biti manja<sup>83</sup>.

## Srčane zamjenske terapije: presađivanje srca, pomoćni ventrikulski uređaji i umjetno srce

### Presađivanje srca

- Presađivanje srca je prihvaćen način liječenja za zatajivanje srca zadnjeg stadija. Iako nikad nisu provedena kontrolirana ispitivanja, smatra se kako značajno povećava preživljenje, sposobnost za tjelesne aktivnosti, povratak na posao i kvalitetu života, u usporedbi s konvencionalnim liječenjem, pod uvjetom da su primijenjeni ispravni kriteriji za odabir bolesnika (preporuka I. kategorije, razina dokaza C).

Bolesnici kod kojih dolazi u obzir presađivanje srca su oni s teškim simptomima zatajivanja srca, bez alternativnog oblika liječenja, s lošom prognozom. Uvođenje novih vrsta liječenja vjerojatno je izmijenilo prognostičku značajnost varijabla koje su se tradicionalno rabile za identificiranje kandidata za presađivanje srca, tj. VO<sub>2</sub> max (vidi Prognosticiranje, stranica 1122). Bolesnik mora biti voljan i sposoban podvrgnuti se intenzivnom medicinskom liječenju i emocionalno stabilan da podnese mnoge nelagodnosti koje će vjerojatno iskrsnuti, kako prije, tako i nakon zahvata presađivanja. Kontraindikacije za presađivanje srca navedene su u tablici 17.

Uz nedostatan broj davatelja srca glavni problem kod presađivanja srca je odbacivanje alografta, koje je odgovorno za znatan postotak smrti u prvoj godini poslije operacije. Dugoročni ishod uglavnom je ograničen posljedicama imunosupresije (infekcija, hipertenzija, zatajivanje bubrega, malignitet, koronarna bolest presatka)<sup>102</sup>.

### TABLICA 17. KONTRAIKACIJE ZA PRESADIVANJE SRCA

- Prisutnost zlorabe alkohola i/ili droga
- Nedostatak prave suradnje
- Ozbiljna psihička bolest koju se ne može primjereno kontrolirati
- Liječeni rak s remisijom i <5 godina praćenja
- Sistemska bolest koja zahvaća više organa
- Nekontrolirana infekcija
- Teško zatajivanje bubrega (klirens kreatinina <50 mL/min) ili kreatinin >250 μmol/L, iako neki centri prihvaćaju bolesnike na hemodijalizi
- Fiksna visoka plućna vaskularna rezistencija (6-8 Woodovih jedinica i srednji transpulmonarni gradijent >15 mm Hg i plućni arterijski sistolični tlak >60 mm Hg)
- Nedavna tromboembolijska komplikacija
- Neizliječeni peptični ulkus
- Dokazi značajnog jetrenog poremećaja
- Druga bolest s lošom prognozom

### Pomoćni ventrikulski uređaji i umjetno srce

- Današnje indikacije za upotrebu pomoćnih uređaja za lijevu klijetku i umjetno srce uključuju: premošćivanje vremena do transplantacije, akutni teški miokarditis i, u nekih bolesnika, trajnu hemodinamsku potporu (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza C).
- Pomoćni uređaji lijeve klijetke ugrađuju se kao privremeno rješenje do transplantacije. U tijeku je prikupljanje iskustva o dugotrajnom liječenju, no ovi uređaji se ne preporučuju za rutinsku dugotrajnu primjenu (preporuka IIb. kategorije, razina dokaza B)<sup>103</sup>.

## Ultrafiltracija

- Ultrafiltracija se može primijeniti za liječenje preopterećenja tekućinom (plućni ili periferni edem) refraktornog na diuretike<sup>104</sup>. Međutim, u većine bolesnika s teškim zatajivanjem srca, olakšanje je privremeno<sup>105</sup>.

## Izbor i vrijeme primjene farmakološke terapije

Izbor farmakološke terapije kod različitih stadija zatajivanja srca uzrokovanog sistoličkom disfunkcijom, prikazan je u tablici 18. Prije uvođenja terapije treba postaviti točnu dijagnozu i voditi računa o pitanjima obrade, navedenim u tablici 5.

**TABLICA 18. KRONIČNO ZATAJIVANJE SRCA – IZBOR FARMAKOLOŠKE TERAPIJE KOD SISTOLIČKE DISFUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE**

	ACE inhibitor	Blokator angiotenzinskih receptora	Diuretik	Beta-blokator	Antagonisti aldosterona	Srčani glikozidi
<b>Asimptomatska disfunkcija LK</b>	Indiciran	Ako ne podnosi ACE	Nije indiciran	Poslije infarkta miokarda	Nedavni infarkt miokarda	Uz atrijsku fibrilaciju
<b>Simptomatsko zatajivanje LK (NYHA II.)</b>	Indiciran	Indiciran s ACE inhibitorom ili bez njega	Indiciran ako postoji zadržavanje tekućine	Indiciran	Nedavni infarkt miokarda	a) kad postoji atrijska fibrilacija b) kad nastupi poboljšanje iz težeg zatajivanja srca u sinusnom ritmu
<b>Pogoršanje zatajivanja srca (NYHA III.-IV.)</b>	Indiciran	Indiciran s ACE inhibitorom ili bez njega	Indiciran, kombinacija diuretika	Indiciran (pod specijalističkom skrbi)	Indicirani	Indicirani
<b>Zatajivanje srca zadnjeg stadija (NYHA IV.)</b>	Indiciran	Indiciran s ACE inhibitorom ili bez njega	Indiciran, kombinacija diuretika	Indiciran (pod specijalističkom skrbi)	Indicirani	Indicirani

### Asimptomatska sistolička disfunkcija lijeve klijetke

Općenito, što je niža ejekcijska frakcija, to je veći rizik od razvoja zatajivanja srca ili iznenadne smrti. Liječenje ACE inhibitorom preporuča se u bolesnika sa smanjenom LVEF (vidi odjeljak o ehokardiografiji, Dijagnostika).

Beta-blokatore treba dodati u terapiji bolesnika s asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke, poglavito ako je ona nastala nakon akutnog infarkta miokarda.

### Simptomatska sistolička disfunkcija lijeve klijetke: zatajivanje kod NYHA II skupine bolesnika (slika 4.)

Bez znakova zadržavanja tekućine. ACE inhibitor. Titirati do ciljne doze primijenjene u velikim kontroliranim ispitivanjima (tablica 8.). Dodati beta-blokator i titirati do ciljne doze primijenjene u velikim kontroliranim ispitivanjima (tablica 14.).

**Slika 4. Farmakološka terapija simptomatskog kroničnog zatajivanja srca koje odgovara sistoličkoj disfunkciji lijeve klijetke. Ovaj algoritam treba prvenstveno promatrati kao primjer kako se može odlučivati o terapiji ovisno o progresiji težine zatajivanja srca. Bolesnika s NYHA II. stadijem se može pratiti pomoću predloženih faza. U obzir dolaze pojedinačne prilagodbe.**

	Za preživljenje/pobol	Za simptome
<b>NYHA I</b>	Nastaviti ACE inhibitor. ARB ako se ACE inhibitor ne podnosi. Nastaviti s antagonistom aldosterona ako se radio preboljelom infarktu miokarda. Dodati beta-blokator ako se radi o preboljelom infarktu miokarda.	Smanjiti/prekinuti diuretik +/- diuretik, ovisno o zadržavanju tekućine
<b>NYHA II</b>	ACE inhibitor kao liječenje prvog izbora, ARB ako se ACE inhibitor ne podnosi, dodati beta blokator i antagonist aldosterona ako se radi o preboljelom infarktu miokarda	+/-diuretik, ovisno o zadržavanju tekućine
<b>NYHA III</b>	ACE inhibitor uz ARB ili ARB sam ako se ACE inhibitor ne podnosi, beta-blokator dodati antagonist aldosterona	+ diuretici + digitalis ako je bolesnik još uvijek simptomatičan
<b>NYHA IV</b>	Nastavit ACE inhibitor/ARB, beta-blokator, antagonist aldosterona	+ diuretici + digitalis +razmotriti privremenu inotropnu potporu

#### Sa značima zadržavanja tekućine.

Diuretici u kombinaciji s ACE inhibitorom, zatim beta-blokator. Najprije je potrebno dati ACE inhibitor i diuretik zajedno. Kad nastupi simptomatsko poboljšanje (tj. kad nestane zadržavanje tekućine), treba održavati optimalnu dozu ACE inhibitora, a potom dodati beta-blokator. Doza diuretika se prilagođava ovisno o kliničkoj stabilnosti bolesnika. Prije uvođenja ACE inhibitora, treba iz diuretskog režima izostaviti svaki diuretik koji šteti kalij, kako bi se izbjegla hiperkalemija. Međutim, ako ustraje hipokalemija, može se dodati neki antagonist aldosterona. Nakon dodavanja, beta-blokatori se titriraju do ciljane doze primijenjene u velikim kontroliranim ispitivanjima (tablica 13.). Bolesnici u sinusnom ritmu koji primaju srčane glikozide i u kojih je došlo do poboljšanja iz teškog u blaži oblik zatajivanja srca, trebaju nastaviti uzimati srčani glikozid. Kod bolesnika koji ostanu simptomatični, te u onih kod kojih dođe do pogoršanja, potrebno je razmotriti dodavanje ARB.

#### Pogoršanje zatajivanja srca (slika 3.)

Uzroci pogoršanja zatajivanja srca, navedeni su u tablici 19. Bolesnici s NYHA III. kod kojih se stanje poboljšalo iz NYHA IV. tijekom prethodnih 6 mjeseci, ili trenutno imaju NYHA IV., trebaju primati nisku dozu spironolaktone (12,5-50 mg na dan). Često se dodaju srčani glikozidi. Moguće je povisiti dozu diuretika Henleove petlje i primijeniti kombinaciju diuretika (diuretik Henleove petlje s tiazidom). Resinkronizacijska terapija dolazi u obzir ako postoje dokazi za dissinkroniju lijeve klijetke. Pesađivanje srca, koronarna revaskularizacija, aneurizmektomija ili operacija zalistaka mogu imati tek ograničenu ulogu.

**TABLICA 19. NAJČEŠĆI UZROCI POGORŠANJA ZATAJIVANJA SRCA****Nesrčani**

- Nepridržavanje propisanog režima (sol, tekućina, lijekovi)
- Nedavno supropisani lijekovi (drugi antiaritmici osim amiodarona, beta-blokatora, NSAID, verapamila, diltiazema)
- Infekcija
- Zloupotreba alkohola
- Bubrežna disfunkcija (prekomjerna uporaba diuretika)
- Infekcija
- Plućna embolija
- Hipertenzija
- Tiroidna disfunkcija (npr. amiodaron)
- Anemija

**Srčani**

- Atrijska fibrilacija
- Druge supraventrikulske ili ventrikulske aritmije
- Bradikardija
- Ishemija miokarda (često bez simptoma), uključujući infarkt miokarda
- Pojava ili pogoršanje mitralne ili trikuspidne regurgitacije
- Prekomjerno smanjenje preopterećenja (npr. zbog diuretika + ACE inhibitora/nitrata)

**Zatajivanje srca zadnjeg stadija (bolesnici u kojih NYHA IV. ustraje, usprkos optimalnom liječenju i ispravnoj dijagnozi (slika 4.))**

Kod ovih bolesnika treba (pre)ispitati terapiju presađivanjem srca, ako je to primjereno. Uz farmakološku terapiju, opisanu u prethodnim odjeljcima, kod zatajivanja srca zadnjeg stadija se može primijeniti privremena inotropna potpora (intravenski simpatomimetici, dopaminergični agonisti i/ili pripravci fosfodiesteraze), no to uvijek treba smatrati privremenom mjerom do daljnjeg liječenja koje će koristiti bolesniku.

Kod bolesnika na listi čekanja za transplantaciju, može biti potrebno provesti prijelazne zahvate poput: cirkulacijske potpore pomoću intraaortne balonske crpke ili pomoćnih ventrikulskih uređaja, hemofiltracije ili dijalize. Ove zahvate treba rabiti samo u okviru strategijskog plana za dugoročno liječenje bolesnika.

Kod terminalnih bolesnika treba uvijek voditi računa o palijativnoj terapiji, što može uključiti primjenu opijata radi ublažavanja simptoma.

**Liječenje zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke**

Iako novije epidemiološke studije pokazuju da među starijim osobama postotak bolesnika liječenih u bolnici sa simptomima zatajivanja srca i očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke može biti čak 35%-45%, nema sigurnih podataka o učestalosti dijastoličke disfunkcije kod bolesnika sa simptomima zatajivanja srca uz očuvanu sistoličku funkciju u populaciji. Još je uvijek malo podataka iz kliničkih ispitivanja ili opservacijskih studija o tome kako liječiti zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke.

Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke i zatajivanje srca zbog dijastoličke disfunkcije, nisu sinonimi. Prva dijagnoza podrazumijeva dokaze za očuvanu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke, a ne da je dokazana dijastolička disfunkcija lijeve klijetke.

Dijagnoza izoliranog dijastoličkog zatajivanja srca zahtijeva dokaze nenormalne dijastolične funkcije, što može biti teško procijeniti. Treba utvrditi i ispraviti čimbenike koji to stanje ubrzavaju, naročito treba

sprječiti tahiaritmije i obnoviti sinusni ritam kadgod je to moguće. Važna je kontrola frekvencije. Pristup liječenju je sličan onom kod bolesnika bez zatajivanja srca<sup>106</sup>.

### **Farmakološka terapija zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke ili dijastoličnom disfunkcijom**

Slijedeće preporuke u velikoj su mjeri spekulativne, zbog ograničenih podataka dostupnih za bolesnike s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke ili dijastoličkom disfunkcijom (općenito, preporuka IIa. kategorije, razina dokaza C).

Nema jasnih dokaza da bolesnici s primarnim dijastoličnim zatajivanjem srca imaju koristi od bilo koje skupine lijekova.

- 1) ACE inhibitori mogu izravno poboljšati relaksaciju i srčanu rastezljivost, a moguće je i njihovo dugotrajno djelovanje putem antihipertenzivnih učinaka, na regresiju hipertrofije i fibroze.
- 2) Diuretici mogu biti potrebni kad su prisutne epizode preopterećenja tekućinom, ali ih treba rabiti s oprezom, kako se predopterećenje ne bi previše snizilo i time smanjio udarni volumen i srčani minutni volumen.
- 3) Beta-blokatori se mogu primijeniti kako bi se snizila srčana frekvencija i povećalo razdoblje dijastoličnog punjenja.
- 4) Kalcijevi antagonisti tipa verapamila se mogu rabiti iz istog razloga<sup>107</sup>. Neke studije s verapamilom pokazuju funkcijsko poboljšanje u bolesnika s hipertrofičnom kardiomiopatijom<sup>108</sup>.
- 5) Visoka doza ARB može smanjiti broj hospitalizacija<sup>109</sup>.

## **Liječenje zatajivanja srca u starijih osoba**

Prema ispitivanjima u društvu, zatajivanje srca nastaje uglavnom u starijih osoba, medijan dobi oko 75 godina. Starenje je često udruženo s višestrukim bolestima kao što su: hipertenzija, zatajivanje bubrega, opstruktivna bolest pluća, šećerna bolest, moždani udar, artritis i anemija. Takvi bolesnici također uzimaju brojne lijekove, što uključuje opasnost od neželjenih interakcija i smanjuje suradljivost. Ovi bolesnici se uglavnom isključuju iz randomiziranih ispitivanja. U mnogih starijih osoba najvažniji cilj liječenja može biti olakšanje simptoma, prije nego produljenje života.

### **ACE inhibitori i ARB**

ACE inhibitori i ARB su učinkoviti i stariji bolesnici ih uglavnom dobro podnose.

### **Liječenje diureticima**

U starijih osoba tiazidi su često neučinkoviti zbog smanjene stope glomerularne filtracije. Kod starijih bolesnika hiperkalemija se češće nalazi uz kombinaciju antagonista aldosterona i ACE inhibitora ili NSAID i koksiba.

### **Beta-blokatori**

Isključe li se bolesnici s kontraindikacijama kao što su: bolestan sinusni čvor, AV-blok i opstruktivna bolest pluća, stariji bolesnici iznenađujuće dobro podnose beta-blokatore. Beta-blokatore ne treba ukidati samo zbog poodmakle dobi.

### **Srčani glikozidi**

Stariji bolesnici mogu biti osjetljivi na štetne učinke digoksina. U početku se preporučuju niske doze, u bolesnika s povišenim kreatininom u serumu.

## Vazodilatatori

Vazodilatacijske lijekove, kao što su nitrati i arterijski dilatator-hidralazin i kombinaciju ovih lijekova, treba davati pažljivo zbog opasnosti od hipotenzije.

## Aritmije

- Bitno je prepoznati i ispraviti čimbenike koji ubrzavaju aritmiju, poboljšati srčanu funkciju i smanjiti neuroendokrinu aktivaciju beta-blokatorima, ACE inhibitorima i, eventualno, antagonistima aldosteronskih receptora (preporuka I. kategorije, razina dokaza C).

## Ventrikulske aritmije

- U bolesnika s ventrikulskim aritmijama uporaba antiaritmika je opravdana samo kod bolesnika s teškim, simptomatskim, postojanim ventrikulskim tahikardijama, gdje prednost treba dati amiodaronu (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B)<sup>87,89</sup>.
- Ugradnja ICD je indicirana kod bolesnika sa zatajivanjem srca i ventrikulskim aritmijama opasnim za život (tj. ventrikulskom fibrilacijom ili postojanom ventrikulskom tahikardijom), te u odabranih bolesnika s visokim rizikom od iznenadne smrti (preporuka I. kategorije, razina dokaza A)<sup>95,96,110-112</sup>.

## Atrijska fibrilacija

- Za ustrajnu atrijsku fibrilaciju (koja ne nestaje sama po sebi) može se razmotriti elektrokardioverzija, no stopa uspješnosti ovisi o trajanju atrijske fibrilacije i veličini lijeve pretklijetke (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B).
- U bolesnika s atrijskom fibrilacijom i zatajivanjem srca i/ili smanjenom funkcijom lijeve klijetke, primjenu antiaritmijske terapije radi održavanja sinusnog ritma treba ograničiti na amiodaron (preporuka I. kategorije, razina dokaza C) i dofetilid, ako je dostupan (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B)<sup>113</sup>.
- U asimptomatskih bolesnika u obzir dolaze beta-blokatori, glikozidi digitalisa ili njihova kombinacija, za regulaciju ventrikulske frekvencije (preporuka I. kategorije, razina dokaza B). Kod simptomatskih bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom, glikozidi digitalisa su prvi izbor (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza C). Kod očuvane ejekcijske frakcije lijeve klijetke, može se razmotriti primjena verapamila (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza C).
- Antikoagulatornu terapiju varfarinom treba uvijek uzeti u obzir kod ustrajne atrijske fibrilacije, ako nije kontraindiciran (preporuka I. kategorije, razina dokaza C).
- Liječenje akutne atrijske fibrilacije ne ovisi o tome je li prethodno postojalo zatajivanje srca ili ne. Strategija liječenja ovisi o simptomima i hemodinamskoj stabilnosti (a opcije vidi referencu br. 106).

## Simptomatska sistolička disfunkcija lijeve klijetke i supostojeća angina ili hipertenzija

Ovo stanje zahtijeva specifične preporuke, uz uobičajno liječenje zatajivanja srca uzrokovanog sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke. Ako je prisutna angina:

- 1) potrebno je dati optimalnu terapiju kao što su beta-blokatori,
- 2) dodati dugodjelujuće nitrate;
- 3) ako se to pokaže neuspješnim, dodati i amlodipin ili felodipin
- 4) razmisliti o koronarnoj revaskularizaciji.

### Ako je prisutna hipertenzija:

- potrebno je dodati optimalnu dozu ACE inhibitora, beta-blokatora i diuretika,<sup>40</sup>
- dodati spironolakton ili ARB, ako već nisu uključeni u terapiju,
- ukoliko se to pokaže neuspješnim, pokušati s derivatima dihidropiridina druge generacije.

## Skrb i praćenje

Vidi također tablicu 20.

### TABLICA 20. PREPORUKE ZA SKRB I PROGRAM PRAĆENJA (RAZINA DOKAZA C)

- Primijeniti višedisciplinski timski pristup
  - Pažljivo praćenje, prvi kontrolni pregled unutar 10 dana od otpusta
  - Planiranje otpusta
  - Povećana dostupnost zdravstvene skrbi
  - Optimalna terapija lijekovima sukladno smjernicama
  - Rano zapažanje znakova i simptoma (npr. tele-motrenje)
  - Fleksibilan diuretski režim
  - Intenzivna edukacija i savjetovanje
  - Bolnička i izvanbolnička (kućna) skrb
  - Posebnu pozornost treba usmjetiti na promjene ponašanja
  - Potrebno je intenzivno raditi na poboljšanju suradljivosti bolesnika
- 
- Organiziranim sustavom specijalističke skrbi za bolesnike sa zatajivanjem srca, poboljšavaju se simptomi i smanjuje stopa hospitalizacije (preporuka I. kategorije, razina dokaza A) i smrtnost (preporuka IIa. kategorije, razina dokaza B)<sup>71,114-118</sup>.
  - Optimalan model vjerojatno će ovisiti o okolnostima i sredstvima u pojedinoj zajednici, te o tome je li model izrađen za specifične podskupine bolesnika (npr. težina zatajivanja srca, dob, supostojeće bolesti i sistolična disfunkcija lijeve klijetke) ili za čitavu populaciju bolesnika sa zatajivanjem srca (preporuka I. kategorije, razina dokaza C)<sup>119-122</sup>.

## Literatura

1. The Task Force on **Heart Failure** of the European Society of Cardiology. **Guidelines** for the diagnosis of **heart failure**. *Eur Heart J* 1995;**16**:741–751.
2. The Task Force of the Working Group on **Heart Failure** of the European Society of Cardiology. The treatment of **heart failure**. *Eur Heart J* 1997;**18**:736–753.
3. Remme WJ, Swedberg K. **Guidelines** for the diagnosis and treatment of **chronic heart failure**. *Eur Heart J* 2001;**22**:1527–1560.
4. How to diagnose diastolic **heart failure**. European Study Group on Diastolic **Heart Failure**. *Eur Heart J* 1998;**19**:990–1003.
5. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC *et al.* Prevalence of **heart failure** and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999;**20**:447–455.
6. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A *et al.* Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;**350**:829–833.
7. **Cleland** JG, Khand A, Clark A. The **heart failure** epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;**22**:623–626.
8. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE *et al.* Trends in hospitalization for **heart failure** in Scotland 1980–1990. *Eur Heart J* 1993;**14**:1158–1162.
9. **Cleland** JG, Gemmell I, Khand A *et al.* Is the prognosis of **heart failure** improving? *Eur J Heart Fail* 1999;**1**:229–241.
10. **Cleland** JG, Swedberg K, Follath F *et al.* The Euro **Heart Failure** Survey Programme—a survey on the quality of care among patients with **heart failure** in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;**24**:442–463.
11. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ *et al.* Echocardiography in **chronic heart failure** in the community. *Q J Med* 1993;**86**:17–23.
12. Remes J, Miettinen H, Reunanen A *et al.* Validity of clinical diagnosis of **heart failure** in primary health care. *Eur Heart J* 1991;**12**:315–321.
13. Task Force on Acute **Heart Failure**. Executive summary of the **guidelines** on the diagnosis and treatment of acute **heart failure**: the Task Force on Acute **Heart Failure** of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:384–416.
14. McMurray J, Swedberg K, Hogg K. **Heart failure** with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:317–327.
15. Wood P. **Heart failure**. In: Wood P, ed. *Diseases of the Heart and Circulation*. London: Eyre and Spottiswoode; 1950.
16. Braunwald E. **Heart failure**: an overview. In: Fishman AP, ed. **Heart Failure**. New York: McGraw-Hill; 1977.
17. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP *et al.* The definition of **heart failure**. *Eur Heart J* 1983;**4**:445–448.
18. Poole-Wilson PA. **Chronic heart failure** causes pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM *et al.*, eds. *Diseases of the Heart*. London: Bailliere-Tindall; 1989. p48.
19. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ *et al.* Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;**108**:977–982.
20. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR *et al.* Factors determining symptoms in **heart failure**: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986;**55**:439–445.

21. Puri S, Baker BL, Oakley CM *et al.* Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with **chronic heart failure**. *Br Heart J* 1994;**72**:140–144.
22. Butman SM, Ewy GA, Standen JR *et al.* Bedside cardiovascular examination in patients with severe **chronic heart failure**: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:968–974.
23. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in **chronic heart failure**. *JAMA* 1989;**10**:884–888.
24. Marantz PR TJW-SSS, Budner N, Lense L *et al.* The relationship between left ventricular systolic function and congestive **heart failure** diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;**77**:607–612.
25. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced **heart failure**. *Am Heart J* 1998;**135**:S204–S215.
26. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;**20**:457–464.
27. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ *et al.* Prognostic importance of physical examination for **heart failure** in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;**290**:2174–2181.
28. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M *et al.* Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction **heart failure**: baseline characteristics of patients in the Candesartan in **Heart failure**-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:261–270.
29. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M *et al.* Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000;**18**:1121–1128.
30. Clerico A, Del Ry S, Maffei S *et al.* The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002;**40**:371–377.
31. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K *et al.* Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in **chronic heart failure**: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with **chronic** symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;**96**:509–516.
32. Krüger S, Graf J, Merx MW *et al.* Brain natriuretic peptide predicts right **heart failure** in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;**147**:60–65.
33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of **heart failure**. *N Engl J Med* 2002;**347**:161–167.
34. Working Group Report. How to diagnose diastolic **heart failure**? European Study Group on Diastolic **Heart Failure**. *Eur Heart J* 1998;**19**:990–1003.
35. Caruana L, Petrie MC, Davie AP *et al.* Do patients with suspected **heart failure** and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic **heart failure**” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;**321**:215–218.
36. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA *et al.* Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:644–655.
37. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ *et al.* Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:474–480.
38. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM *et al.* Reduction in sample size for studies of remodeling in **heart failure** by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;**2**:271–278.

39. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG *et al.* Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004;**147**:218–223.
40. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;**362**:1527–1535.
41. Anker SD, Ponikowski P, Varney S *et al.* Wasting as independent risk factor for mortality in **chronic heart failure**. *Lancet* 1997;**349**:1050–1053.
42. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working group on **Heart Failure** of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in **chronic heart failure** patients. *Eur Heart J* 2001;**22**:37–45.
43. 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.
44. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;**327**:669–677.
45. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE *et al.* Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;**333**:1670–1676.
46. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF *et al.* Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;**361**:1843–1848.
47. Flather M, Yusuf S, Kober L *et al.* 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.
48. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive **heart failure**. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;**316**:1429–1435.
49. The acute infarction ramipril efficacy. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of **heart failure**. *Lancet* 1993;**342**:821–828.
50. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J *et al.* Objective assessment of the response to treatment of severe **heart failure** using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996;**2**:133–139.
51. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R *et al.* Untreated **heart failure**: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;**57**:17–22.
52. Packer M, Bristow MR, Cohn JN *et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with **chronic heart failure**. US Carvedilol **Heart Failure** Study Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:1349–1355.
53. Australia/New Zealand **Heart Failure** Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive **heart failure** due to ischaemic **heart** disease. *Lancet* 1997;**349**:375–380.
54. Packer M, Coats AJ, Fowler MB *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe **chronic heart failure**. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651–1658.
55. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9–13.
56. MERIT-HF Study Group. 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.
57. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;**101**:378–384.

58. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ *et al.* 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.
59. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1385–1390.
60. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced **chronic heart failure**. *N Engl J Med* 2001;**344**:1659–1667.
61. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with **chronic heart failure** in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:7–13.
62. Pitt B, Zannad F, Remme WJ *et al.* 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.
63. Pitt B, Remme W, Zannad F *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309–1321.
64. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S *et al.* 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.
65. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB *et al.* Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with **chronic heart failure**: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;**362**:759–766.
66. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO *et al.* 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.
67. 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.
68. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ *et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by **heart failure**, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893–1906.
69. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K *et al.* 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.
70. Jong P, Demers C, McKelvie RS *et al.* Angiotensin receptor blockers in **heart failure**: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:463–470.
71. Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N *et al.* Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CHARM, BASEL, EUROPA and ESTEEM. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:697–704.
72. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC *et al.* Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with **heart failure**. *Eur Heart J* 2000;**21**:614–632.
73. Khand AU, Rankin AC, Martin W *et al.* Digoxin or carvedilol for the treatment of atrial fibrillation in patients with **heart failure**? (Abstract). *Heart* 2000;**83**:30.
74. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C *et al.* Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with **heart failure**. *N Engl J Med* 2004;**351**:2049–2057.
75. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S *et al.* 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.

76. Cohn JN, Ziesche S, Smith R *et al.* 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.
77. Thackray S, Witte K, Clark AL *et al.* Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail* 2000;**2**:209–212.
78. Follath F, Cleland JG, Just H *et al.* Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output **heart failure** (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;**360**:196–202.
79. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996;**17**:674–681.
80. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86.
81. Cleland JG, Findlay I, Jafri S *et al.* The Warfarin/Aspirin Study in **Heart failure** (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with **heart failure**. *Am Heart J* 2004;**148**:157–164.
82. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M *et al.* Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;**360**:1037–1043.
83. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N *et al.* Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in **heart failure**. *Eur J Heart Fail* 2004;**6**:501–508.
84. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1989;**321**:406–412.
85. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J *et al.* Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;**25**:1341–1362.
86. Steinbeck G, Andresen D, Bach P *et al.* A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;**327**:987–992.
87. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive **heart failure**: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;**350**:1417–1424.
88. Levy S, Breithardt G, Campbell RW *et al.* Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;**19**:1294–1320.
89. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG *et al.* Amiodarone in patients with congestive **heart failure** and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;**333**:77–82.
90. Bardy GH, Lee KL, Mark DB *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive **heart failure**. *N Engl J Med* 2005;**352**:225–237.
91. Linde C, Leclercq C, Rex S *et al.* Long-term benefits of biventricular pacing in congestive **heart failure**: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:111–118.
92. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL *et al.* Cardiac resynchronization in **chronic heart failure**. *N Engl J Med* 2002;**346**:1845–1853.
93. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced **chronic heart failure**. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140–2150.

94. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL *et al.* Cardiac resynchronization and death from progressive **heart failure**: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;**289**:730–740.
95. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS *et al.* 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.
96. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;**346**:877–883.
97. Kadish A, Dyer A, Daubert JP *et al.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;**350**:2151–2158.
98. Jauhar S, Slotwiner DJ. The economics of ICDs. *N Engl J Med* 2004;**351**:2542–2544.
99. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN *et al.* Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. A pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:2166–2172.
100. Desai AS, Fang JC, Maisel WH *et al.* Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;**292**:2874–2879.
101. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R *et al.* Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. *Circulation* 2004;**109**:1848–1853.
102. Bennett LE, Keck BM, Hertz MI *et al.* Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl* 2001;25–40.
103. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ *et al.* Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage **heart failure**. *N Engl J Med* 2001;**345**:1435–1443.
104. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P *et al.* Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive **heart failure**. *Am J Med* 1987;**83**:43–48.
105. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG. **Chronic** intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage **chronic heart failure** with oedema refractory to high dose frusemide. *Heart* 1996;**75**:349–351.
106. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW *et al.* ACC/AHA/ESC **Guidelines** for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American **Heart** Association Task Force on Practice **Guidelines** and the European Society of Cardiology Committee for Practice **Guidelines** and Policy Conferences (Committee to Develop **Guidelines** for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;**104**:2118–2150.
107. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS *et al.* Usefulness of verapamil for congestive **heart failure** associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;**66**:981–986.
108. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR *et al.* Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985;**72**:853–864.
109. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K *et al.* Effects of candesartan in patients with **chronic heart failure** and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;**362**:777–781.
110. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576–1583.

111. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD *et al.* A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:1882–1890.
112. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C *et al.* Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;**22**:1374–1450.
113. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE *et al.* Dofetilide in patients with congestive **heart failure** and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:857–865.
114. Rich MW. **Heart failure** disease management: a critical review. *J Card Fail* 1999;**5**:64–75.
115. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK *et al.* Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary **heart** disease: systematic review. *BMJ* 2001;**323**:957–962.
116. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive **heart failure** discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998;**158**:1067–1072.
117. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with **chronic** congestive **heart failure**: a randomised controlled study. *Lancet* 1999;**354**:1077–1083.
118. Stromberg A. Nurse-led **heart failure** clinics improve survival and self-care behaviour in patients with **heart failure**: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J* 2003;**24**:1014–1023.
119. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Hospital Readmission. *N Engl J Med* 1996;**334**:1441–1447.
120. Jaarsma T, Halfens R, Huijter Abu-Saad H *et al.* Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with **heart failure**. *Eur Heart J* 1999;**20**:673–682.
121. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M *et al.* Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, **chronic heart failure**. *Eur Heart J* 1998;**19**:1254–1260.
122. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S *et al.* Multidisciplinary strategies for the management of **heart failure** patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:810–819.
123. Nohria A, Tsang SW, Fang JC *et al.* Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with **heart failure**. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1797–1804.
124. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ *et al.* Predicting death due to progressive **heart failure** in patients with mild-to-moderate **chronic heart failure**. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1801–1808.
125. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L *et al.* Clinical features and outcomes of elderly outpatients with **heart failure** followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002;**143**:45–55.
126. Yancy CW. Does race matter in **heart failure**? *Am Heart J* 2003;**146**:203–206.
127. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M *et al.* Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive **heart failure**: a report from the Italian network on congestive **heart failure**. *Am Heart J* 2002;**143**:398–405.
128. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W *et al.* Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with **heart failure**. *Circulation* 1991;**83**:778–786.
129. Recommendations for exercise testing in **chronic heart failure** patients. *Eur Heart J* 2001;**22**:37–45.

130. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M *et al.* Peak exercise oxygen consumption in **chronic heart failure**: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:766–775.
131. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A *et al.* Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced **heart failure**. *Circulation* 2003;**107**:1764–1769.
132. Cintron G, Johnson G, Francis G *et al.* Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive **heart failure**. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;**87**:VI17–VI23.
133. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL *et al.* Predictors of late development of **heart failure** in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1446–1453.
134. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D *et al.* Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2220–2224.
135. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:210–218.
136. Nolan J, Batin PD, Andrews R *et al.* Prospective study of **heart** rate variability and mortality in **chronic heart failure**: results of the United Kingdom **heart failure** evaluation and assessment of risk trial (UK-**heart**). *Circulation* 1998;**98**:1510–1516.
137. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R *et al.* Short-term **heart** rate variability strongly predicts sudden cardiac death in **chronic heart failure** patients. *Circulation* 2003;**107**:565–570.
138. Corra U, Mezzani A, Bosimini E *et al.* Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with **chronic heart failure** and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002;**143**:418–426.
139. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R *et al.* Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in **heart failure**. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;**87**:VI5–VI16.
140. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J *et al.* Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive **heart failure** and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;**82**:1730–1736.
141. St John SM, Lee D, Rouleau JL *et al.* Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 2003;**107**:2577–2582.
142. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ *et al.* Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;**144**:524–529.
143. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH *et al.* Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with **heart failure** according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:421–428.
144. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B *et al.* Long-term survival in patients hospitalized with congestive **heart failure**: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2003;**24**:863–870.
145. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S *et al.* Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;**270**:1702–1707.
146. Opasich C, Pinna GD, Mazza A *et al.* Reproducibility of the six-minute walking test in patients with **chronic** congestive **heart failure**: practical implications. *Am J Cardiol* 1998;**81**:1497–1500.

147. Gronda E, Mangiavacchi M, Frigerio M *et al.* Determination of candidacy for mechanical circulatory support: importance of clinical indices. *J Heart Lung Transplant* 2000;**19**:S83–S88.
148. Anker SD, Negassa A, Coats AJ *et al.* Prognostic importance of weight loss in **chronic heart failure** and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;**361**:1077–1083.
149. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM *et al.* Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;**95**:2660–2667.
150. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ *et al.* The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:681–689.
151. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF *et al.* Enhanced ventilatory response to exercise in patients with **chronic heart failure** and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001;**103**:967–972.
152. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF *et al.* Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with **chronic heart failure** evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2175–2181.
153. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G *et al.* Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with **chronic heart failure**. *Circulation* 1997;**95**:1222–1230.
154. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A *et al.* Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:604–612.
155. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA *et al.* Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced **heart failure**. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1780–1786.
156. Ghio S, Gavazzi A, Campana C *et al.* Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with **chronic heart failure**. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:183–188.
157. Polak JF, Holman BL, Wynne J *et al.* Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive **heart failure** associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;**2**:217–224.
158. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O *et al.* Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2004–2009.
159. Petrie MC, McMurray JV. It cannot be cardiac **failure** because the **heart** is not enlarged on the chest X-ray. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:117–119.
160. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M *et al.* Uric acid and survival in **chronic heart failure**: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;**107**:1991–1997.
161. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S *et al.* A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of **chronic** congestive **heart failure**. *N Engl J Med* 1991;**325**:303–310.
162. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive **heart failure**. *N Engl J Med* 1991;**325**:293–302.
163. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW *et al.* 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.
164. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9–13.

165. Murdoch DR, McDonagh TA, Farmer R *et al.* ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE-inhibitor therapy in **chronic heart failure** trial: hemodynamic and neurohormonal effects. *Am Heart J* 2001;**141**:800–807.
166. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R *et al.* 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.
167. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;**359**:995–1003.
168. Tonkon M. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE-inhibitors, in **heart failure**. Irbesartan **Heart Failure** Group. *Int J Clin Pract* 2000;**54**:11–14.
169. Dunselman PH. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive **heart failure**. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol* 2001;**77**:131–138.
170. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. *et al.* 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.
171. **Cleland** JG, Daubert JC, Erdmann E. *et al.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in **heart failure**. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539–1549.