

# 2016 ESC 急、慢性心力衰竭诊断和治疗指南

ESC 急性和慢性心力衰竭诊断和治疗工作组

Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski\* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors\* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Hector Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), Jose ´Ramo ´n Gonza ´lez-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands)

**关键词:** 指南 · 心力衰竭 · 钠尿肽 · 射血分数 · 诊断 · 药物治疗 · 神经内分泌拮抗剂 · 心脏再同步疗法 · 机械循环支持 · 移植 · 心律不齐 · 并发症 · 住院治疗 · 多学科管理

## 目录

1.前言	5
2.简介	6
3.定义、流行病学和预后	7
3.1 心衰的定义	7
3.2 术语	7
3.2.1 射血分数保留的、射血分数中间值的和射血分数降低的心衰	7
3.2.2 与心衰时间过程相关的术语	8
3.2.3 与心衰症状严重程度相关的术语	8
3.3 心衰的流行病学、病因和自然史	8
3.4 预后	10
4.诊断	10
4.1 症状和体征	10
4.2 基本的初步检查: 利钠肽、心电图和超声心动图	10
4.3 心衰的诊断流程	12
4.3.1 非急性情况下心衰的诊断流程	12
4.3.2 射血分数保留的心衰的诊断	12
5.心脏成像和其他诊断检查	14
5.1 X-线胸片	14
5.2 经胸超声心动图 (TTE)	14
5.2.1 左室收缩功能的评估	14
5.2.2 左室舒张功能的评估	14
5.2.3 右室功能和肺动脉压力的评估	14
5.3 经食道超声心动图 (TOE)	15

5.4 负荷超声心动图.....	15
5.5 心脏磁共振（CMR）.....	15
5.6 单光子发射计算机断层扫描（SPETCT）和放射核素心室造影.....	15
5.7 正电子发射断层扫描（PET）.....	15
5.8 冠脉造影.....	15
5.9 心脏计算机断层扫描（CCT）.....	17
5.10 其他诊断检查.....	18
5.10.1 心衰的基因检测.....	18
6.在出现症状前延缓或预防明显心衰的发生或预防死亡.....	18
7.射血分数降低的心衰患者的药物治疗.....	20
7.1 心衰管理的目的.....	20
7.2 对全部有症状的射血分数降低的心衰患者推荐的药物.....	20
7.2.1 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）.....	20
7.2.3 盐皮质激素/醛固酮受体拮抗剂.....	22
7.3 对选择的症状性 HFrEF 患者，推荐的其他治疗.....	22
7.3.1 利尿剂.....	22
7.3.2 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂.....	23
7.3.3 I <sub>f</sub> 通道抑制剂.....	24
7.3.4 血管紧张素 II 的 1-型受体阻滞剂.....	24
7.3.5 肼苯哒嗪与硝酸异山梨酯的联合.....	24
7.4 对于症状性 HFrEF 患者不太肯定获益的其他治疗.....	24
7.4.1 地高辛和其他洋地黄甙.....	24
7.4.2 n-3 多不饱和脂肪酸.....	26
7.5 对症状性 HFrEF 患者不推荐的治疗（未证明获益）.....	26
7.5.1 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂（他汀类）.....	26
7.5.2 口服抗凝剂和抗血小板治疗.....	26
7.5.3 肾素抑制剂.....	26
7.6 对症状性 HFrEF 患者不推荐的治疗（认为可引起损害）.....	26
7.6.1 钙通道阻滞剂（CCB）.....	27
8.HFrEF 的非手术装置治疗.....	27
8.1 植入式心脏转复除颤器.....	27
8.1.1 心源性猝死的二级预防.....	27
8.1.2 心源性猝死的一级预防.....	27
8.2 心脏再同步治疗.....	29
8.3 其他植入式电装置.....	31
9.射血分数保留的心衰患者的治疗.....	31
9.1 治疗对 HFpEF 患者症状的影响.....	31

9.2 治疗对 HFpEF 患者心衰住院的影响 .....	32
9.3 治疗对 HFpEF 患者死亡率的影响 .....	32
9.4 其他考虑 .....	32
10. 心律失常和传导障碍 .....	32
10.1 心房颤动（房颤） .....	33
10.1.1 心衰患者房颤的预防 .....	33
10.1.2 心衰患者中新发、快速房颤的管理 .....	33
10.1.3 心室率控制 .....	34
10.1.4 节律控制 .....	34
10.1.5 血栓栓塞的预防 .....	35
10.2 室性心律失常 .....	36
10.3 症状性心动过缓、心脏停搏和房室传导阻滞 .....	37
11. 共病 .....	38
11.1 心力衰竭与共病 .....	38
11.2 心绞痛和冠心病 .....	38
11.2.1 药物管理 .....	38
11.2.2 心肌血运重建 .....	38
11.3 恶病质和肌少症 .....	40
11.4 癌症 .....	41
11.5 中枢神经系统（包括抑郁、卒中和自主神经功能不全） .....	41
11.6 糖尿病（DM） .....	41
11.7 勃起功能障碍 .....	42
11.8 痛风和关节炎 .....	42
11.9 低钾血症和高钾血症 .....	42
11.10 高脂血症 .....	43
11.11 高血压 .....	43
11.12 铁缺乏和贫血 .....	44
11.13 肾功能不全（包括慢性肾病、急性肾损伤、心肾综合征和前列腺梗阻） .....	44
11.14 肺病[包括支气管哮喘和慢性阻塞性肺病（COPD）] .....	45
11.15 肥胖 .....	46
11.16 睡眠障碍和睡眠呼吸障碍（SDB） .....	46
11.17 瓣膜性心脏病 .....	46
11.17.1 主动脉瓣狭窄 .....	47
11.17.2 主动脉瓣反流 .....	47
11.17.3 二尖瓣反流 .....	47
11.17.4 三尖瓣反流 .....	48
12. 急性心力衰竭 .....	48

12.1 定义和分类.....	48
12.2 诊断和初步预后评估.....	50
12.3 管理.....	54
12.3.1 识别导致失代偿需要紧急处理的诱因/病因.....	55
12.3.2 入住病房、ICU/CCU 的标准.....	56
12.3.3 早期氧疗和/或通气支持的管理.....	56
12.3.4 心源性休克患者的管理.....	62
12.4 循证口服药物治疗的管理.....	62
12.5 因 AHF 住院患者临床状态的监测.....	62
12.6 出院标准和高危期的随访.....	64
12.7 在急性心衰不同管理阶段的治疗目标.....	64
13.机械循环支持（MCS）和心脏移植.....	64
13.1 机械循环支持.....	64
13.1.1 急性心力衰竭的机械循环（MCS）.....	65
13.1.2 机械循环支持治疗终末期慢性心力衰竭.....	65
13.2 心脏移植.....	68
14.多学科团队管理.....	68
14.1 医疗保健的组织.....	68
14.2 出院计划.....	69
14.3 生活方式建议.....	70
14.4 运动训练.....	70
14.5 随访和监测.....	71
14.6 老年、虚弱和认知功能受损的患者.....	72
15.证据的差距.....	74
1.定义、诊断和流行病学.....	74
2.旨在预防和筛查心衰的策略.....	74
3.药物治疗.....	74
4.装置和介入治疗.....	74
5.共病.....	74
急性心衰.....	75
其他/其余方面.....	75
16.来自指南的核心信息.....	75
17.网络附录.....	77
18.附录.....	77
19.参考文献:.....	77

## 1.前言

在指南的编写过程中，编委们就一个指定的问题，总结和评价了所有可用的证据，旨在帮助医师对有特定情况的每个患者，考虑对预后的影响以及特殊诊断或治疗方法的风险-获益比，选择最佳的管理对策。指南和推荐应有助于医师在其日常实践中做决策；然而，对于某个具体患者的最终诊疗方案，必须由其主治医师与患者及其看护人适当商量来决定。

最近几年，ESC 及其它学会和组织已经发布了许多的指南。由于其对临床实践的影响，ESC 已经建立了指南开发的质量标准，以便所有决策让使用者明了。制定和发布 ESC 指南的推荐可在 ESC 网站：<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>上找到。ESC 指南代表对指定主题的 ESC 官方立场，并定期更新。这个工作组的成员是由 ESC 挑选的，能代表与诊疗本病患者相关的专业人员。所选的本领域的专家，按照 ESC 临床实践指南委员会（CPG）的方针，承担对已发表的指定范围（包括诊断、治疗、预防和康复）管理证据的全面复习。要完成诊断和治疗程序的评估，包括风险-获益比的评估。只要有数据，对较大人群的预期健康预后的评估都包括在内。像表 1.1 和表 1.2 所列那样，权衡特殊管理选择的证据水平和推荐强度，并根据预先设定的等级分级。

**表 1.2 证据水平**

证据水平 A	数据来源于多个随机临床试验或汇总分析
证据水平 B	数据来源于单个随机临床试验或大型非随机研究
证据水平 C	专家意见共识和/或小型研究、回顾性和注册研究

**表 1.1 推荐类别**

推荐类别	定义	推荐所用措词
I 类	特定治疗或操作的证据和/或一般意见是有益、有用、有效的	给予推荐/是适应证
II 类	特定治疗或操作有用/有效，其证据存在矛盾和/或意见不一致	
II a	证据/意见的权衡支持有用/有效	应当考虑
II b	有用/有效未经证据/意见充分明确	可以考虑
III 类	特定治疗或操作的证据或一般意见是无用/无效的，在某些情况下可能是有害的	不推荐

写作和综述小组的专家，要填写可能被视为有现实或潜在利益冲突来源的、所有关系的利益表格声明。这些表格被编辑成一个文件，并能在 ESC 网站(<http://www.escardio.org/guidelines>)上找到。在写作期间出现利益声明的任何变化，必须通知 ESC 并进行更新。工作组得到 ESC 完全的财政支持，与医疗保健产业没有任何牵连。

ESC 临床实践指南委员会监督和协调由工作组、专家组或共识小组撰写新指南的准备工作。委员会还负责这些指南的认证。ESC 指南要由临床实践指南委员会和外部专家进行广泛的复审。经适当地修正后，指南要经工作

组的全部专家认可。定稿的文件须经临床实践指南委员会批准才能在《欧洲心脏杂志》发表。

开发 ESC 指南的工作不仅包含了最近研究的汇总，而且也包含了教育工具和推荐实施方案的创新。为了实施这个指南，制作了袖珍指南版本、简易的幻灯片、基本信息的小册子和数字应用的电子版本（智能手机等）。这些版本是简略的，因此，如果需要的话读者应经常参考 ESC 网站免费可用的全文版本。鼓励 ESC 成员各国学会支持、翻译并执行 ESC 指南。必需要有实施方案，因为事实证明，疾病的预后受到彻底贯彻临床推荐的有利影响。

还需要调查和登记，以确认现实生活中的日常实践并保持与指南推荐的要求一致，从而完成临床研究、指南写作及实施到临床实践之间的循环。

鼓励健康专业人士采用 ESC 指南，充分考虑锻炼其临床判断能力，以及确定和执行预防、诊断或治疗医疗策略。然而，ESC 指南并没有以任何方式覆盖任何健康专业人士，在考虑每个患者健康情况时，和在适当及/必要时，与患者及其看护者磋商，作出适当决定的个人责任。在开处方时，验证适用于药物和装置的规章制度也是卫生专业人士的责任。

## 2.简介

所有 ESC 指南的目的是帮助健康专业人士在其日常工作中，根据可获得的最佳证据做决策。我们即将庆祝临床试验 30 周年，这些试验首次雄辩地证明：心衰患者悲惨的预后能够显著地改善<sup>[2]</sup>。自那时以来，在心衰管理领域中，我们已经见证和庆祝了很多高水平的试验，无疑远远超过了几项低水平的试验，这些试验使我们揭开了心衰临床综合症的病理生理学，而更重要的是让我们的病人得到了更好的照顾<sup>[3]</sup>。在 2016 年，通过应用循证发现，心衰现在正成为一种可预防和可治疗的疾病，没有人再有异议。

本文档的目的是对心衰的诊断和治疗提供实用的循证指南。自 2012 年以来指南的主要改变如下：

- (i.) 对于 LVEF 在 40-49% 的心衰患者，推出了一个新术语——LVEF 中间值的心衰（HFmrEF）；我们认为作为一个单独的组识别 HFmrEF，将有助于对这个人基本特征、病理生理和治疗的研究；
- (ii.) 对于射血分数降低的心衰（HFrEF）、HFmrEF 和射血分数保留的心衰（HFpEF）的诊断标准，提出了明确的推荐；
- (iii.) 根据心衰概率评估，提出了诊断非急性心衰的新流程；
- (iv.) 推荐旨在在症状出现前预防和延缓明显心衰的发展或预防-死亡-；
- (v.) 使用新型化合物沙库巴曲/缬沙坦——第一个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNIs）——的适应证；
- (vi.) 修改了心脏再同步化治疗（CRT）的适应证；
- (vii.) 随着急性心衰相关研究，早期启动适宜治疗的概念，遵循“时间治疗”的方法在急性冠脉综合征（ACS）已经确立；
- (viii.) 根据是否存在充血/低灌注，提出了综合诊断和治疗急性心衰的新流程。

我们遵循了 ESC 2012 年心衰指南的格式。治疗推荐以表格式陈述由推荐类别和证据水平支持的治疗效果；对于因左室收缩功能不全（LVSD）引起的慢性心衰病例，推荐关注死亡率和发病率预后。提供了支持一般推荐治疗的关键证据的详细总结。对于诊断性推荐，通常被定为证据 C 水平，因为大多数诊断性试验没有源于随机对照试验（RCT）的数据，证明其能降低发病率及/或死亡率。实践指南提供了重要的可改变疾病的药物和利尿剂的使用。在可能的情况下，引用了其他相关的指南、共识声明和立场文件，以避免冗长的文字。所有表格应结合其伴随文本来阅读，而不要孤立地阅读。

本文件是工作组、评审团队和 ESC 实践指南委员会之间广泛互动的结果。它代表在其开发过程中全部参与专家的意见共识。同时，2016 年心衰指南的开发，写作“2016 年 ACC/AHA/HFSA 心衰新药治疗重点更新”的

小组，独立开发了其对心衰新药治疗的推荐。写作组/工作组都独立地调查了证据，达到了相似的结论，并构建了相似但不相同的推荐。考虑到一致性，各自组织同时发布一致的关于使用这些新治疗的推荐，以减少混乱并改善心衰患者的护理。

### 3. 定义、流行病学和预后

#### 3.1 心衰的定义

心衰是一种临床综合征，其特征是存在由于心脏结构和/或功能异常，引起静息或负荷时心输出量减少和/或心内压力增高，从而导致的典型症状（如呼吸困难、踝部水肿和疲乏），也可伴有体征（如颈静脉压升高、肺部啰音和外周水肿）。

目前心衰的定义自身限于临床症状明显的阶段。在出现明显的临床症状之前，患者可表现为无症状的心脏结构或功能异常（收缩期或舒张期左室功能不全），这是心衰的初期形式。这些初期形式的识别是很重要的，因为它们与预后不良相关，而对无症状左室收缩功能不全的患者，在前驱期启动治疗，可降低死亡率<sup>[4,5]</sup>（详见第 6 节）。

一种潜在心脏病因的证实对心衰的诊断极为重要。这通常是一种引起心室收缩和/或舒张功能不全的心肌异常。然而，瓣膜、心包、心内膜、心脏节律和传导的异常也能引起心衰（常存在一种以上的异常）。潜在心脏问题的识别是对因治疗的关键，因为精准的病理决定所采用的特定治疗（如对瓣膜病变的修复或替换、对 HFrEF 的特定药物治疗、对心动过速性心肌病减慢心率，等等）。

#### 3.2 术语

##### 3.2.1 射血分数保留的、射血分数中间值的和射血分数降低的心衰

用于描述心衰的主要术语是历史性的，并且是根据 LVEF 的测量。心衰包含了宽范围的患者，从 LVEF 正常 [通常认为  $\geq 50\%$ ；射血分数保留的心衰 (HFpEF)] 到射血分数降低 [通常认为  $< 40\%$ ；射血分数降低的心衰 (HFrEF)] 的患者 (表 3.1)。LVEF 在 40–49% 范围的患者代表一种“灰区”，我们现在定义为 HFmrEF (表 3.1)。由于潜在的病因、人口统计学数据、共病和对治疗的反应不同，故根据 LVEF 区别心衰患者是很重要的<sup>[6]</sup>。在 1990 年代后发表的大多数临床试验根据 LVEF [通常用超声心动图、放射核素技术或心脏磁共振 (CMR) 测量] 选择患者，故只有在 HFrEF 的患者证明治疗可降低发病率和死亡率。

表 3.1 HFpEF、HFmrEF 和 HFrEF 的定义

心衰类型		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
	1	症状 ± 体征 <sup>a</sup>	症状 ± 体征 <sup>a</sup>	症状 ± 体征 <sup>a</sup>
	2	LVEF $< 40\%$	LVEF $< 40\% \sim 49\%$	LVEF $> 50\%$
	3	--	1. 利钠肽水平升高 <sup>b</sup>	1. 利钠肽水平升高 <sup>b</sup>
			2. 至少符合以下一条附加标准： a. 相关的结构性心脏病 (LVH 和/或 LAE) b. 舒张功能不全	2. 至少符合以下一条附加标准： a. 相关的结构性心脏病 (LVH 和/或 LAE) b. 舒张功能不全

LVEF=左室射血分数；LAE=左心房扩大；LVH=左心室肥厚

a. 心衰早期（尤其是 HFpEF）和用利尿治疗的患者可能没有体征；

b. BNP  $> 35\text{pg/ml}$  和/或 NT-proBNP  $> 125\text{pg/ml}$ 。

HFpEF 的诊断要比 HFrEF 的诊断更具挑战性。HFpEF 患者一般没有左室扩大，但作为心室充盈压增高的一种征象，常常有左室壁增厚和/或左房增大。大多数有左室充盈或抽吸能力受损的另外的“证据”，也归为舒张

功能不全，普遍被接受作为这些患者可能的心衰原因（因此称为“舒张性心衰”）。然而，大多数 HFrEF 患者（既往称为“收缩性心衰”）也有舒张功能不全，而轻微的收缩功能异常可出现在 HFpEF 患者。因此，说 LVEF 保留或降低要优于“收缩功能”保留或降低。

在既往的指南中，承认在 HFrEF 和 HFpEF 之间存在一个灰区<sup>[7]</sup>。这些患者 LVEF 范围在 40-49%，因此，称为 HFmrEF。作为一个单独的组织识别 HFmrEF，将有助于这组患者潜在的特征、病理生理和治疗的研究。HFmrEF 患者很可能主要为轻度收缩功能不全，但有舒张功能不全的特点（表 3.1）

没有检测出左室心肌疾病的患者，可能有心衰其他的心血管原因（如肺动脉高压、瓣膜性心脏病，等等）。非心血管疾病（如贫血、肺部、肾脏或肝脏疾病）患者，可能存在与心衰疾病相似或相同的症状，且每一种疾病都可加重或使心衰综合征复杂化。

### 3.2.2 与心衰时间过程相关的术语

在这些指南中，心衰这一术语被用于描述有症状的综合征，根据 NYHA 心功能评估（见 3.2.3 节）来分级，虽然患者经过治疗可能变得无症状。在这些指南中，一个从未表现出典型心衰症状和/或体征、有 LVEF 降低的患者，被描述为有无症状的左室收缩功能不全。患心衰有一段时间的患者通常被说成有“慢性心衰”。一个经过治疗、有症状和体征的患者，一般在一个月内保持不变，可称为“稳定的”。如果慢性稳定的心衰恶化，那么这个患者可描述为“失代偿”，这种情况可突然或缓慢发生，往往导致住院，这是一种具有相当预后意义的事件。例如，由于急性心肌梗死（AMI）新发的心衰也可急性起病，

或以亚急性（逐渐）形式起病，如扩张型心肌病（DCM）患者，在诊断变得明朗前，通常有症状数周或数月。尽管心衰的症状和体征可能缓解，但潜在的心功能不全不会消失，患者仍然处于复发“失代偿”的风险。

然而，有时，一个患者可能由于一个能完全解决的问题（如急性病毒性心肌炎、Takotsubo 心肌病或心动过速性心肌病）发生心衰。其他患者，特别是“特发性”DCM 患者，用现代改变疾病的治疗[包括 ACEI、β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂（MRA）、伊伐布雷定和/或 CRT]也可显示出左室收缩功能显著改善甚至完全恢复。“充血性心衰”是一个有时被使用、可描述有容量负荷过重证据的急性或慢性心衰的术语。很多或所有这些术语，取决于其疾病的阶段，都可准确地用于在不同时间的同一个患者。

### 3.2.3 与心衰症状严重程度相关的术语

NYHA 心功能分级已被用于描述症状的严重程度和运动耐力。然而，症状的严重程度与左室功能很多测量值相关性较差；虽然症状严重程度和生存率之间存在明确的关系，但症状轻微的患者可能仍有较高的住院和死亡风险<sup>[8-10]</sup>。

有时“严重心衰”这一术语被用于描述有严重症状、复发性失代偿和严重心脏功能不全的患者<sup>[11]</sup>。ACCF/AHA 分级根据结构改变和症状描述了心衰的各个阶段<sup>[12]</sup>。Killip 分级可用于描述心梗后急性情况下患者病情的严重程度（见 12 节）<sup>[13]</sup>。

## 3.3 心衰的流行病学、病因和自然史

心衰的患病率取决于所用的定义，但在发达国家约为成年人群的 1-2%，在年龄大于 70 岁的人群中，升高到 10% 以上<sup>[14-17]</sup>。在年龄大于 65 岁、因劳力性气短而到初级诊所的人群中，六分之一有未识别的心衰（主要为 HFpEF）<sup>[18,19]</sup>。在年龄 55 岁时的心衰终生风险，男性为 33%，女性为 28%<sup>[16]</sup>。HFpEF 患者的比例从 22% 到 73% 不等，取决于所用的定义、临床情况（初级保健、医院诊室、住院）、研究人群的年龄和性别、既往心梗和发表年份<sup>[17,18,20-30]</sup>。

根据住院患者时间趋势的数据表明，心衰的发病率可能正在下降，HFrEF 比 HFpEF 更明显<sup>[31,32]</sup>。HFpEF 和 HFrEF 似乎有不同的流行病学和病因学表现。与 HFrEF 相比，HFpEF 患者年龄较大、女性更多、高血压和房颤史更常见，而心梗史不常见<sup>[32,33]</sup>。HFmrEF 患者的特征处于 HFrEF 和 HFpEF 之间<sup>[34]</sup>，但需要进一步研究以更好地描述这个人群。



表 3.4 心力衰竭的病因

心肌病变		
缺血性心脏病	心肌疤痕化	
	心肌顿抑/冬眠	
	心外膜冠脉病变	
	冠脉微循环障碍	
	内皮功能障碍	
毒性损害	毒品滥用	酒精、可卡因、安非他明、合成代谢类固醇
	重金属	铜、铁、铅、钴
	药物	细胞增殖抑制药（如蒽环类）、免疫调节药物（干扰素单克隆抗体，例如曲妥珠单抗、西妥昔单抗）、抗抑郁药、非甾体类抗炎药、麻醉药
	辐射	
免疫介导的和炎症损害	感染相关性	细菌、螺旋体属、真菌、原生动、寄生虫（Chagas 病）、立克次体、病毒（HIV/AIDS）
	非感染相关性	淋巴细胞/巨细胞性心肌炎、自身免疫性疾病（如 Graves' 病、类风湿性关节炎、结缔组织病、主要的系统性红斑狼疮）、过敏和嗜酸性心肌炎（Churg-Strauss）
浸润性病变	肿瘤相关性	直接浸润或转移
	非肿瘤相关性	淀粉样变性、结节病、血色病（铁）、糖原累积病（如 Pompe 病）、溶酶体累积病（如 Fabry 病）
代谢紊乱	激素性	甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、肢端肥大症、生长激素缺乏、肾上腺皮质醇增多症、康恩氏病、艾迪森氏病、糖尿病、代谢综合征、嗜铬细胞瘤、与妊娠和围产期相关病变
	营养性	维生素 B1、左旋肉碱、硒、铁、磷酸盐、钙及复杂营养缺乏（如恶性肿瘤、AIDS、神经性厌食）、肥胖
遗传异常	多种形式	肥厚性心肌病、扩张性心肌病、左室致密化不全、致心律失常型右室心肌病（详见各自专业文件）、肌肉营养不良和肌纤层蛋白病
异常负荷情况		
高血压		
瓣膜和心肌结构缺陷	获得性	二尖瓣、主动脉瓣、三尖瓣和肺动脉瓣病变
	先天性	房、室间隔缺损及其他（详见各自专门文件）
心包和心内膜心肌病变	心包	缩窄性心包炎、心包积液
	心内膜心肌	嗜酸细胞增多性综合征、心内膜心肌纤维化
高输出量状态		严重贫血、败血症、甲亢、佩吉特氏病、动静脉瘘、妊娠
容量负荷过重		肾功能衰竭、医源性液体负荷过多
心律失常		
快速型心律失常		房性、室性心律失常
缓慢型心律失常		窦房结功能不全、传导系统病变

HIV/AIDS=人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征

心衰的病因在世界范围内和地区间是多样化的。这里没有一致的心衰病因单一分类系统，在可能的分类间有很多重叠（表 3.4）。很多患者会有几种不同的病理——心血管的和非心血管的——协同引起心衰。识别这些不同的病理应成为诊断检查的一部分，因为它们可提供特定的治疗机会。

很多心衰和缺血性心脏病（IHD）患者有 MI 或血运重建史。然而，一次冠脉造影正常不能排除心肌疤痕（如经 CMR 成像可见）或作为 IHD 替代证据的冠脉微循环受损。

在临床实践中，明确区别获得性与遗传性心肌病仍然具有挑战性。在有明确心衰临床诊断的大多数患者中，常规遗传学检测没有确诊的作用，但对于肥厚性心肌病（HCM）、“特发性” DCM 或致心律失常右室心肌病（见 5.10.1 节），推荐行遗传咨询，因为这些检测的预后可能有临床意义。

在过去 30 年中，治疗及其执行的改善已经提高了 HFrEF 患者的生存率并降低了住院率，尽管预后通常仍不尽人意。最近的欧洲数据（ESC-HF 先驱研究）证明，住院的心衰患者和稳定/不卧床的患者，12 个月全因死亡率分别为 17% 和 7%，12 个月住院率分别为 44% 和 32%<sup>[35]</sup>。在心衰患者中（住院的和不住床的一起），最多的死亡为心血管原因，主要是猝死和心衰恶化。HFrEF 的全因死亡率一般高于 HFpEF<sup>[35,36]</sup>。住院通常是由于非心血管原因，特别是 HFpEF 患者。心血管原因住院从 2000 年到 2010 年没有变化，而非心血管原因则增多<sup>[31]</sup>。

### 3.4 预后

发病、致残和死亡预后的估计有助于患者及其家属和医生决定适宜的治疗类型和时机（特别是迅速过渡到高级治疗的决定），并有助于计划安排卫生、社会服务和资源。

在心衰患者中，已经识别出许多死亡和/或心衰住院的预后性标志物。然而，其临床应用受限，且准确的心衰危险分层仍然充满挑战。

近几十年来，对于不同的心衰患者人群，已经开发了几个多变量的预后风险评估系统<sup>[36-41]</sup>，而且有的可作为交互式在线应用。多变量风险评估可能有助于预测心衰患者的死亡，但对预测随后的心衰住院仍然用处不大<sup>[37,38]</sup>。一项评估了 64 项预后模型的系统回顾<sup>[37]</sup>和一项纳入 117 个预后模型的荟萃分析及荟萃回归研究<sup>[38]</sup>的回归分析仅显示出预测死亡模型的中度准确性，而旨在预测死亡或住院联合终点、或仅住院的模型识别能力更差。

## 4. 诊断

### 4.1 症状和体征

症状通常是非特异性的，故无助于区别心衰与其他问题（表 4.1）<sup>[42-46]</sup>。由于液体潴留引起的心衰症状和体征，用利尿剂治疗可迅速缓解。诸如颈静脉压升高和心尖搏动移位等体征，可能比较特异，但难于检出且重复性差<sup>[18,46,47]</sup>。肥胖个体、老年和慢性肺病患者的症状和体征可能特别难以鉴别和解释<sup>[48-50]</sup>。与老年患者相比，年轻的心衰患者通常有不同的病因、临床表现和预后<sup>[51,52]</sup>。

应当采集详细的病史。在没有相关医疗史（如心脏损伤的潜在原因）的个体中，心衰是不常见的，而在一个有适当症状和体征的患者，某些特征尤其是既往心梗史，则大大提高心衰的概率<sup>[42-45]</sup>。

在每次访视时，都要评估心衰的症状和体征，特别注意充血的证据。症状和体征对于监测患者对治疗的反应和随着时间的稳定性是很重要的。尽管进行了治疗但症状持续存在，通常表明需要另外的治疗，而症状不断恶化是一种严重的进展（置患者于紧急住院和死亡的风险），需要及时就医。

### 4.2 基本的初步检查：利钠肽、心电图和超声心动图

利钠肽（NPs）的血浆浓度可被用作一种初步诊断检测，尤其是在超声心动图不能及时可用的非急性情况下。利钠肽升高有助于确立初步的工作诊断，区别那些需要进一步心脏检查的患者；为排除重要的心脏功能不全，低于切点值的患者不需要超声心动图检查（也见 4.3 节和 12 节）。血浆利钠肽浓度正常的患者不可能有心衰。在非急性情况下的正常值上限：B 型利钠肽（BNP）为 35 pg/mL，N 末端 B 型利钠肽前体（NT-proBNP）为 125pg/mL；

在急性情况下, 应使用较高的值[BNP<100 pg/mL, NT-proBNP<300 pg/mL 和 A 型利钠肽中区前体(MR-proANP) <120 pmol/L]。用于 HFrEF 和 HFpEF 诊断值是一样的; HFpEF 的平均值低于 HFrEF<sup>[54,55]</sup>。在上述的排除性切点, 阴性预测值非常相似, 在非急性和急性情况下, 阴性预测值高(0.94–0.98), 但阳性预测值低, 非急性情况为(0.44–0.57), 急性情况为(0.66–0.67)<sup>[54,56-61]</sup>。因此, 推荐使用利钠肽来排除心衰, 但不用来确诊。

利钠肽增高存在很多心血管和非心血管的原因, 可能削弱其对心衰的诊断用途。其中, 房颤、年龄和肾衰是最重要的妨碍利钠肽测值解释的因素<sup>[55]</sup>。另一方面, 在肥胖患者中, 利钠肽水平可能不成比例地降低<sup>[62]</sup>(也见 12.2 节和表 12.3)。

表 4.1 心力衰竭典型的症状和体征

症状	体征
<b>典型的</b>	<b>较特异的</b>
气促 端坐呼吸 阵发性夜间呼吸困难 运动耐力降低 乏力、疲倦、运动后恢复时间延长 踝部水肿	颈静脉压升高 肝颈反流征 第三心音(奔马律) 心尖搏动向左侧移位
<b>不太典型的</b>	<b>不太特异的</b>
夜间咳嗽 喘息 肿胀感 食欲不振 精神不振(尤其是老年人) 抑郁 心悸 头晕 昏厥 俯身呼吸困难 <sup>[53]</sup>	体重增加(>2 kg/周) 体重减轻(在严重心衰) 组织消耗(恶病质) 心脏杂音 外周水肿(踝部、骶部、阴囊) 肺部啰音 肺底空气进入减少, 叩诊浊音(胸腔积液) 心跳加快 脉搏不规则 呼吸加快 潮式呼吸 肝大 腹水 四肢冷 尿少 脉压小

心电图(ECG)异常可提高心衰诊断的概率, 但特异性低<sup>[18,46,63,64]</sup>。ECG 上某些异常可提供病因信息(如 MI), ECG 上所见可提供治疗适应证(如房颤的抗凝治疗、心动过缓的起搏治疗、如果 QRS 增宽行 CRT 治疗)(见第 8 节和第 10 节)。ECG 完全正常的患者, 心衰是不可能的(敏感性 89%)<sup>[43]</sup>。因此, 推荐 ECG 的常规应用, 主要是排除心衰。

超声心动图是最有用的, 广泛用于疑似心衰患者的检测, 以明确诊断。它可提供关于心室容量、心室收缩和舒张功能、室壁厚度、瓣膜功能和肺动脉高压的即时信息<sup>[65-74]</sup>。这些信息对明确诊断并确定适宜的治疗极为重要

（详见 5.2–5.4 节超声心动图）。

通过仔细地临床评估和上述检测提供的信息，对大多数患者可得出初步的工作诊断和治疗计划。只有在诊断仍然不明确时（如超声心动图不佳或怀疑不常见的心衰原因），一般才需要其他的检测（详见 5.5-5.10 节）。

### 4.3 心衰的诊断流程

#### 4.3.1 非急性情况下心衰的诊断流程

非急性情况下心衰的诊断流程显示如图 4.1。急性心衰的诊断在 12 节中讨论。

对于在初级保健或在医院门诊就诊的首次、非紧急出现症状和体征的患者，首先应根据患者的既往诊疗史（如 CAD、动脉高血压、利尿剂的使用）、表现的症状（如端坐呼吸）、体征（如双侧水肿、颈静脉压升高、心尖搏动移位）和静息 ECG 来评估心衰的可能性。如果所有项目正常，心衰是极不可能的，需要考虑其他的诊断。如果至少一项异常，如果可行，应当测定血浆利钠肽，以检出需要超声心动图检查的患者（如果利钠肽水平高于排除域值或循环利钠肽水平不能评估，超声心动图检查是指征）<sup>[55-60,75-78]</sup>。

#### 4.3.2 射血分数保留的心衰的诊断

HFpEF 的诊断仍然是挑战。LVEF 是正常的，而心衰的体征和症状（表 4.1）通常是非特异的，不能很好地区别心衰与其他临床情况。本节总结了临床实践中，需要适当诊断这种临床实体的实践推荐。

慢性 HFpEF 的诊断，特别是在有共病和没有明显中心液体负荷过重的典型老年患者，是很麻烦的，而且缺乏经过验证的金标准。为了提高诊断 HFpEF 的特异性，临床诊断需要得到静息或运动时心脏功能客观测量的支持。HFpEF 的诊断需要满足如下条件（见表 3.1）：

- 存在心衰的症状和/或体征（见表 4.1）；
- 射血分数保留（定义为 LVEF $\geq$ 50%，或 40-49% 为 HFmrEF）；
- 利钠肽水平升高（BNP $\geq$ 35pg/mL 和/或 NT-proBNP $\geq$ 125pg/mL）；
- 引起心衰的其他心脏结构和功能改变的客观证据（详见下文）；
- 在不确定的情况下，为了证实诊断，可能需要进行负荷试验或测定左室充盈压是否升高（详见下文）。

初步评估包括符合上述流程的临床诊断和经超声心动图的 LVEF 评估。HFpEF 诊断中的 LVEF 界值为 50% 是主观划定的，临床试验中通常将 LVEF 40%-49% 归类为 HFpEF<sup>[79]</sup>。然而，在本指南中，我们将 HFpEF 定义为 LVEF $\geq$ 50%，并将 LVEF 在 40-49% 之间的患者看成一种灰区，表示为 HFmrEF。HFrEF、HFmrEF 和 HFpEF 的临床体征和症状是一样的。静息 ECG 可显示诸如房颤、左室肥厚和除极异常等。ECG 正常和/或 BNP $<$ 35pg/mL 和/或 NT-proBNP $<$ 125pg/mL，不可能做出 HFpEF、HFmrE 或 HFrEF 的诊断。

对于存在 HFpEF/HFmrEF 初步证据的病例，下一步检查包括一种先进的检查，并包括客观证实作为临床表现潜在病因的心脏结构及/或功能改变。关键的结构改变是左房容量指数（LAVI $\geq$ 34 mL/m<sup>2</sup>）或左室质量指数（LVMI）男性 $\geq$ 115g/m<sup>2</sup> 和女性 $\geq$ 95g/m<sup>2</sup><sup>[65,67,72]</sup>。关键的功能改变是 E/e' $\geq$ 13 和平均间隔和侧壁 e' $<$ 9cm/s<sup>[65,67,70,72,80-84]</sup>。其他（间接）的超声心动图衍生的测量是纵向变形和三尖瓣反流速度（TRV）<sup>[72,82]</sup>。并非所有推荐值与既往指南中发表的值都一样，因为本指南包含了最近报告中发表的新数据，特别是 Cabarello 等的数  
据<sup>[70]</sup>。

舒张性负荷试验可用超声心动图来做，通常使用半仰卧位的踏车运动方案，随着运动评估左室（E/e'）、肺动脉压力、收缩功能（纵向应变）、搏出量和心输出量<sup>[85,86]</sup>。可用不同的动态运动方案，最常用的是半仰卧位踏车运动，在静息和最大运动量时的超声心动图测量<sup>[85]</sup>。使用运动诱发的 E/e' 增加超过诊断切点（即 $\geq$ 13），但还有收缩和舒张功能的其他间接测量如纵向应变或 TRV。要不然，用侵入性血流动力学方法评估静息充盈压[肺毛  
细血管楔压（PCWP） $\geq$ 15 mmHg 或左室舒张末压力（LVEDP） $\geq$ 16 mmHg]，如果低于这些域值，接着可做运动  
血流动力学，评估充盈压、肺动脉收缩压、搏出量和心输出量的改变<sup>[87]</sup>。

房颤患者中 HFpEF 的诊断是困难的。因为房颤与利钠肽水平较高相关，故使用 NT-proBNP 和 BNP 和诊断 HFpEF，可能需要通过窦性心律（用低切点）与房颤（用高切点）的存在来分层。左房容量指数因房颤而增加，在房颤时，舒张功能不全的功能参数不太好明确，可能要用另外的切点值。另一方面，房颤可能是 HFpEF 存在的一种征象，房颤和 HFpEF 通常有相似的患者特征。此外，HFpEF 合并房颤的患者比 HFpEF 伴窦性心律的患者有更严重的心衰。

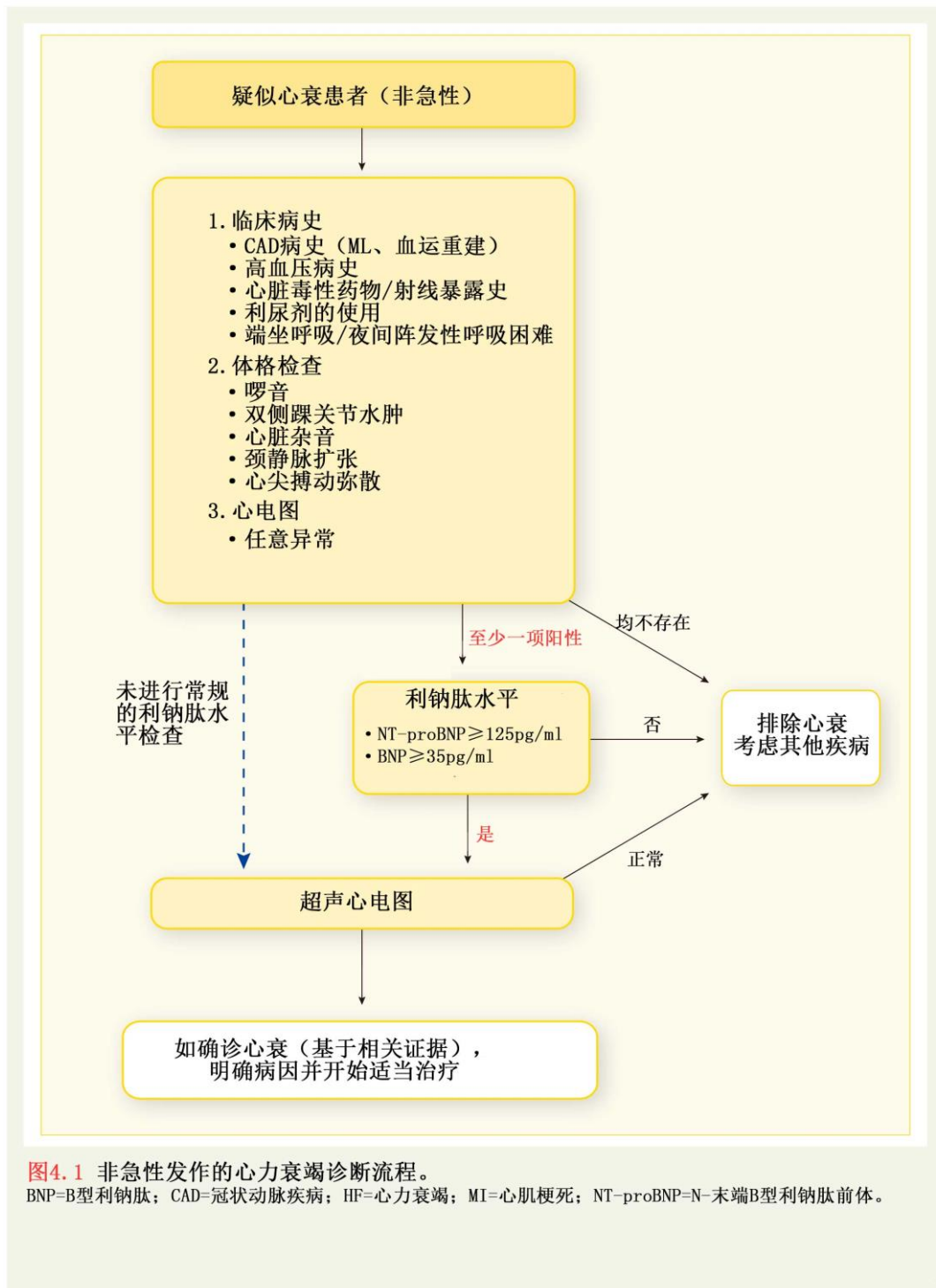


图4.1 非急性发作的心力衰竭诊断流程。

BNP=B型利钠肽；CAD=冠状动脉疾病；HF=心力衰竭；MI=心肌梗死；NT-proBNP=N-末端B型利钠肽前体。

HFpEF 患者是一个异质的组，具有各种潜在病因和病理生理异常。根据疑及的特定病因，可做另外的检查<sup>[71,88-94]</sup>。然而，只有在结果可能影响处理时才做此推荐。

## 5.心脏成像和其他诊断检查

心脏成像对诊断心衰和指导治疗具有重要的作用。在可用的几种成像模式中，超声心动图因其准确性、可及性（包括便携性）、安全性和价格便宜，是疑似心衰患者首选的方法<sup>[68,69,72]</sup>。超声心动图可由其他模式来补充，根据其解决特定临床问题的能力并考虑特定检查的禁忌证和风险来选择<sup>[71,73]</sup>。

一般来说，只有在能获得有意义的临床结果时，才做成像检查。结果的可靠性高度依赖成像模式、操作者、中心经验和成像质量。正常值因年龄、性别和成像模式而异。

### 5.1X-线胸片

X-线胸片限于疑似心衰患者的诊断检查。它对检出引起患者症状和体征的肺部病变，即肺部恶性肿瘤和间质性肺病，是最有用的，尽管胸部 CT 是当前检查的标准。对于哮喘或慢阻肺（COPD）的诊断，用呼吸量测量法行肺功能检测是必要的。然而，X-线胸片可显示心衰患者的肺静脉充血或水肿，在急性情况比非急性情况更有用<sup>[49,64]</sup>。重要的是，要注意在 X-线胸片上没有心脏增大也可能存在显著的左室功能不全<sup>[49,64]</sup>。

### 5.2 经胸超声心动图（TTE）

在这里，超声心动图是一个术语，用于泛指所有心脏超声成像技术，包括二维/三维超声、脉冲波和连续波多普勒、彩色血流多普勒、组织多普勒成像（TDI）对比剂超声心动图和变形成像（应变和应变速率）。

TTE 是评估左右心室心肌收缩和舒张功能首选的方法。

#### 5.2.1 左室收缩功能的评估

推荐采用修改的双平面辛普森法测定 LVEF。从心尖四腔和二腔平面获得左室舒张末容量（LVEDV）和左室收缩末容量（LVSDV）。这种方法依赖于心内膜边缘的准确示踪。在成像质量差的情况下，应使用对比剂以改善心内膜的轮廓<sup>[72]</sup>。对于疑似 CAD 或心肌炎的患者，测定局部室壁运动异常可能特别有意义。

不推荐根据线性参数计算 LVEF 的 Teichholz 和 Quinones 方法，以及测量短轴缩短率，因为其引起不准确，特别是在伴局部左室功能不全和/或左室重构的患者。优质的三维超声心动图可改善左室容量和 LVEF 的定量，与经 CMR 测得的容量相比，准确性最好<sup>[95]</sup>。

根据左室流出道面积的速度时间积分，多普勒技术允许计算血流动力学参数，如搏出量指数和心输出量。

近年来，组织多普勒技术（S 波）和变形成像技术（应变和应变速率）已被证明其临床应用的重复性和可行性，特别在临床前阶段可检出收缩功能的细微异常；然而，在供应商和软件版本之间测量可能不同<sup>[74]</sup>。

#### 5.2.2 左室舒张功能的评估

在 HFpEF 和可能的 HFmrEF 患者，左室舒张功能不全被认为是潜在的病理生理异常，因此，其评估对诊断具有重要的作用。尽管目前超声心动图是唯一的能容许诊断舒张功能不全的成像技术，但没有单一的超声心动图变量足以孤立准确地用于做左室舒张功能不全的诊断。因此，推荐结合所有相关的三维超声和多普勒数据进行综合的超声心动图检查（见 4.3.2 节）。

#### 5.2.3 右室功能和肺动脉压力的评估

超声心动图检查的一个必须内容是评估右室结构和功能，包括右室和右房直径，评估右室收缩功能和肺动脉压力。在反映右室收缩功能的参数中，如下测量具有特别的意义：三尖瓣环平面收缩期位移（TAPSE，如小于 17mm 为异常，表明右室收缩功能不全），组织多普勒导出的三尖瓣环侧壁收缩期速度（s'）（s'速度小于 9.5 cm/s 表明

右室收缩功能不全)<sup>[72,96]</sup>。肺动脉收缩压来自三尖瓣最大反流喷射的最佳记录、三尖瓣收缩期压力梯度以及根据下腔静脉(IVC)大小和其呼吸相关的塌陷估计的右房压力<sup>[97]</sup>。右室大小应使用多个声窗经二维超声心动图常规评估,报告应当包括定性和定量参数。在有三维超声心动图经验的实验室中,当知晓右室容量可能有临床意义时,推荐右室容量的三维测量<sup>[95]</sup>。三维斑点追踪超声心动图可能是专业中心评估右室功能的另一种定量方法<sup>[98]</sup>。

### 5.3 经食道超声心动图 (TOE)

TOE 对心衰的常规诊断评估是不需要的;然而,在某些临床情况下如有心瓣膜病、疑似主动脉夹层、疑似心内膜炎或先天性心脏病、和对于需要心脏复律的房颤患者,为了排除心房内血栓,TOE 可能具有价值。当单用 TTE 检查,二尖瓣或主动脉瓣病变的严重程度与患者的症状不相称时,应当做 TOE 检查。

### 5.4 负荷超声心动图

运动或药物负荷超声心动图可用于评估可诱发的心肌缺血和/或心肌存活力<sup>[99]</sup>,在某些情况下,可评估心瓣膜病(如动力性二尖瓣反流、低血流-低压力梯度主动脉狭窄)的患者<sup>[99,100]</sup>。还有提示,对于劳力性呼吸困难、LVEF 保留的、和在静息时舒张参数不能作结论的患者,负荷超声心动图可检出与运动相关的舒张功能不全<sup>[85,86]</sup>。

### 5.5 心脏磁共振 (CMR)

CMR 是公认的测量左右心室容量、质量和射血分数的金标准。对于用超声心动图检查未能诊断(特别是右心成像)的患者,它是最好的替代心脏成像模式,对于复杂性先天性心脏病患者,它是首选的检查方法<sup>[91,101,102]</sup>。

应用延迟钆增强(LGE)与 T1 成像一起,CMR 是首选的评估心肌纤维化的成像方法,可用于确定心衰的病因<sup>[91,103]</sup>。例如,用 LGE 的 CMR 可区别缺血性与非缺血性的心衰原因,且使心肌纤维化/疤痕可视化。此外,CMR 可明确心肌炎、淀粉样变性、结节病、Chagas 病、Fabry 病、致密化不全心肌病和血色病的心肌组织特征<sup>[91,101,103,104]</sup>。

CMR 还可用于评估心衰和 CAD 患者的心肌缺血和心肌活力(被认为适合冠脉血运重建)。然而,有限的 RCT 证据未能证明,经 CMR 或其他方法评估的心肌活力可识别能从血运重建取得临床获益的患者<sup>[105-107]</sup>。

与超声心动图相比,CMR 的局限性包括当地的专业知识、可及性较低和价格较贵、在有金属植入物(包括心脏装置)的患者安全性不确定和对快速型心律失常患者检测不太可靠。幽闭恐惧症对 CMR 是一个重要的限制。对于 GFR 小于 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的个体,线性钆基对比剂是禁忌的,因为其可引发肾源性系统纤维化(用新型环性钆基对比剂这就不必担心)<sup>[108]</sup>。

### 5.6 单光子发射计算机断层扫描 (SPETCT) 和放射核素心室造影

SPETCT 可用于评估心肌缺血和心肌活力<sup>[109]</sup>。门控 SPETCT 还可带来心室容量和功能的信息,但可将患者暴露于电离辐射。DPD 闪烁扫描可用于检出甲状腺运载蛋白心肌淀粉样变<sup>[110]</sup>。

### 5.7 正电子发射断层扫描 (PET)

PET (单用或与 CT 联合)可用于评估心肌缺血和心肌活力,但血流示踪剂(N-13 氨或 O-15 水)需要一个现场回旋加速器<sup>[92,111]</sup>。铷是一种用 PET 检测心肌缺血的替代示踪剂,能以较低的价格在当地生产。可及性受限、辐射暴露和价格是其主要的局限性。

### 5.8 冠脉造影

心衰患者冠脉造影的适应证与 ESC 其他相关指南的推荐是一致的<sup>[112-114]</sup>。对于患有药物难治性心绞痛的心衰患者,只要患者其他方面适合冠脉血运重建,推荐行冠脉造影<sup>[115]</sup>。对于有症状的室性心律失常史或复苏的心脏停搏史的患者,也推荐行冠脉造影。对于 CAD 验前概率中到高度,非侵入性负荷检查存在缺血的心衰患者,为了明确缺血性病因和 CAD 的严重程度,应考虑冠脉造影。

## 对疑似或确诊心力衰竭患者的心脏成像推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
为了评估疑似心衰患者的心肌结构和功能，明确 HFrEF、HFmrEF 或 HFpEF 的诊断，推荐行经胸超声心动图（TTE）检查。	I	C	
推荐用 TTE 评估 LVEF，以便识别出适合循证药物和装置（ICD、CRT）治疗的 HFrEF 患者。	I	C	
对于已明确了 HFrEF、HFmrEF 或 HFpEF 诊断的患者，推荐用 TTE 评估瓣膜病变、右室功能和肺动脉压，以识别适合瓣膜病变矫正的患者。	I	C	
对于已接触了潜在损害心肌（如化疗）治疗的患者，推荐用 TTE 评估心肌结构和功能。	I	C	
对于存在发生心衰风险的个体，在 TTE 方案中应考虑其他技术（包括收缩期组织多普勒速度和变形指标，即应变和应变速率），以便在临床前阶段识别心肌功能不全。	IIa	C	
对于透声窗较差和复杂性先天性心脏病患者，推荐用心脏磁共振（CMR）评估心肌（包括右心）的结构和功能。	I	C	
对于扩张型心肌病患者，在临床和其他影像数据模棱两可的情况下，应当考虑用延迟钆增强的 CMR，以区别缺血性与非缺血性心肌损害（要考虑 CMR 的注意事项/禁忌证）。	IIa	C	
在疑似心肌炎、淀粉样变、结节病、Chagas 病、Fabry 病、致密化不全心肌病和血色病的情况下，推荐用 CMR 显示心肌组织的特征（要考虑 CMR 的注意事项/禁忌证）。	I	C	
对于心衰伴 CAD（认为适合冠脉血运重建），在决定行血运重建前，可以考虑用非侵入性负荷成像（CMR、负荷超声心动图、SPECT、PET）评估心肌缺血和心肌活力。	IIb	B	116-118
对于心衰伴药物难治性心绞痛、或伴症状性室性心律失常或已复苏的心脏停搏（被认为适合潜在的冠脉血运重建）的患者，推荐行侵入性冠脉造影以明确 CAD 及其严重程度的诊断。	I	C	
对于心衰伴中度到高度 CAD 验前概率和非侵入性负荷试验存在心肌缺血（被认为适合潜在的冠脉血运重建）的患者，应当考虑侵入性冠脉造影以明确 CAD 及其严重程度的诊断。	IIa	C	
对于心衰伴低度到中度 CAD 验前概率、或非侵入性负荷试验模棱两可的患者，可以考虑心脏 CT 以排除冠心病。	IIb	C	
推荐用非侵入性成像评估心肌结构和功能： --对于心衰症状恶化（包括急性心衰发作）或发生了任何其他重要心血管事件的患者； --对于已经接受了最大可耐受剂量的循证药物治疗的心衰患者，在决定植入装置（ICD、CRT）前； --对于接触了可能损害心肌的治疗（如化疗）的患者（系列评估）。	I	C	

HFpEF=射血分数保留的心衰；HFmrEF=射血分数中间值的心衰；HFrEF=射血分数降低的心衰；ICD =植入式心脏复律除颤器；LVEF=左室射血分数；PET=正电子发射断层扫描；SPECT 单光子发射计算机断层扫描；TTE=经胸超声心动图



## 心衰患者诊断试验的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于新诊断的心衰，为了评估患者对特定治疗的适宜性，检出可逆的/可治的心衰原因和影响心衰的共病，推荐或应当考虑如下诊断试验：			
--血红蛋白和 WBC	I	C	
--钠、钾、尿素氮、肌酐（及 eGFR）			
--肝功能检查（胆红素、AST、ALT、GGTP）			
--葡萄糖、糖化血红蛋白（HbA1c）			
--血脂谱			
--促甲状腺激素（TSH）			
--铁蛋白、TSAT=TIBC			
--利钠肽	IIa	C	
对于个别心衰患者如临床怀疑特殊病变时，应当考虑旨在检出其他心衰病因和共病的另外的诊断试验（见表 3.4 心衰的病因）。	IIa	C	
对所有心衰患者，为了明确心律、心率、QRS 波形态、QRS 波时限和检出其他相关异常，推荐行 12 导联 ECG 检查。做计划和监测治疗需要这些信息。	I	C	
心衰患者的运动试验：		C	
--推荐作为评估心脏移植和/或机械循环支持（心肺运动试验）的一部分；	I	C	119,
--为了优化运动试验的处方应当考虑（首选心肺运动试验）；			120
--为了识别不能解释的呼吸困难应当考虑（心肺运动试验）；	IIa	C	
--为了检出可逆性心肌缺血可以考虑。	IIa	C	
	IIb	C	
对于心衰患者，为了检出或排除可引起呼吸困难的别的肺病或其他疾病，推荐行 X-线胸片检查。胸片还可识别肺充血或肺水肿，在急性情况下这对疑似心衰更有用。	I	C	
带肺动脉导管的右心导管检查：			
--推荐对严重心衰患者用以评估心脏移植或机械循环支持；	I	C	
--对于经超声心动图评估可能有肺动脉高压的患者，在纠正瓣膜病变或结构性心脏病之前，为了证实肺动脉高压及其严重程度，应当考虑；	IIa	C	
--对于尽管启动了标准的治疗仍有严重症状和血流动力学情况不明的患者，为了调整治疗方案，可以考虑。	IIb	C	
对于尽管进行了标准治疗，心衰仍迅速进展的患者，如果存在一种只能通过心肌标本来确诊且可用特殊有效的治疗方法，应当考虑行心内膜心肌活检。	IIa	C	93
为了证实急性心衰患者的肺充血和胸腔积液，可以考虑经胸超声检查。	IIb	C	121
为了评估心衰患者的容量状态，可以考虑用超声测量下腔静脉直径。	IIb	C	

## 5.9 心脏计算机断层扫描（CCT）

CCT 在心衰患者的主要用途是作为一种非侵入方法，使冠脉解剖可视化。对于 CAD 验前概率低到中度、或

者非侵入负荷试验模棱两可的心衰患者，没有相对禁忌证，为了排除 CAD 的诊断，可行 CCT 检查。

对于疑似或确诊的心衰患者，使用某些成像方法的最重要的临床适应证显示在推荐表中。

## 5.10 其他诊断检查

除了病史、体检以及适当的成像技术，心衰患者的全面评估包括一组额外的诊断试验，即实验室指标、ECG、X-线胸片、运动试验、侵入性血流动力学评估和心内膜心肌活检。主要的典型适应证总结于心衰患者诊断检查推荐表中。虽然对心衰的生物标志物（如 ST2、半乳糖凝集素 3、和肽素、肾上腺髓质素）有广泛的研究，但推荐其用于临床实践则没有明确的证据。

### 5.10.1 心衰的基因检测

当可检出的突变率足够高，且一致认为常规靶基因筛查合理时，推荐对心肌病患者行分子基因分析。对心衰患者基因检测的推荐是根据欧洲心脏学会心肌和心包疾病工作组的立场声明<sup>[94]</sup>。对于大多数临床确诊心衰的患者，常规基因检测对明确诊断没有肯定的作用。对于 HCM、特发性 DCM 和致心律失常性右室心肌病（ARVC）患者，推荐遗传咨询。限制性心肌病和孤立的致密化不全心肌病可能具有遗传起源，也应当考虑基因检测。作为一种常染色体显性遗传病 HCM 主要是经遗传获得的，具有不同的表现和年龄相关的外显率。当前，已确定 20 多个基因和 1400 种突变，其中大多数位于编码 β-肌球蛋白重链（MYH7）和心脏肌球蛋白结合蛋白 C（MYBPC3）的肌小节基因<sup>[88,122]</sup>。50% 的 DCM 病例是特发性的，约 1/3 是遗传的。已经检出 50 多个基因与 DCM 相关。很多基因与细胞骨架相关。最常见的是肌联蛋白（TTN）、核纤层蛋白（LMNA）和肌间线蛋白（DES）<sup>[88,123]</sup>。

大多数 ARVC 病例是遗传的，是由于编码细胞桥粒的成分基因突变引起的。细胞桥粒基因突变可解释 50% 的病例，当前发现 10 个基因与该病相关<sup>[124]</sup>。

应当由在特定心理学、社会学和医学诊断意义方面具有充分知识的人士来作遗传咨询。基因型的确定是很重要的，因为某些型[如 LMNA 和磷蛋白（PLN）突变]与预后不良相关。DNA 分析也有助于明确罕见型如线粒体心肌病的诊断。

为了早期检出，推荐从青少年早期开始一级亲属的筛查，但早期筛查也可根据其他家庭成员发病的年龄来考虑。

最近提出了遗传性心肌病的 MOGE（S）分类，包括形态功能的表形（M）、器官受累（O）、基因遗传型（G）、病因学标识（E）、包括遗传缺陷或潜在的疾病/基质和疾病的功能状态（S）<sup>[125]</sup>。

## 6. 在出现症状前延缓或预防明显心衰的发生或预防死亡

相当多的证据表明，通过改变心衰危险因素或治疗无症状左室收缩功能不全，可以延缓或预防心衰的发生（见推荐表）。很多试验表明控制高血压可延缓心衰的发作，有些试验还表明降压治疗可延长寿命<sup>[126,129]</sup>。不同的降压药（利尿剂、ACEI、ARB、β受体阻滞剂）都是有效的，特别是对老年人，无论有无心梗史<sup>[126-128]</sup>。随着对高血压非糖尿病患者的最佳目标血压的持续讨论，最近的 SPRINT 研究已经表明，对老年高血压患者（≥75 岁）或高危高血压患者，将血压降到更低的目标（SBP<120 mmHg vs <140 mmHg），可降低心血管病、死亡和心衰住院风险<sup>[129]</sup>。

最近，恩格列净（一种钠-葡萄糖协同转运蛋白受体 2 抑制剂）已被证明能改善 2 型糖尿病患者的预后（包括降低死亡率和心衰住院率）<sup>[130]</sup>。其他降糖药尚未令人信服地证明可降低心血管事件风险，而可能会增高心衰风险。用除了恩格列净以外的药物强化降糖治疗以降低糖化血红蛋白（HbA1c）不能降低发生心衰的风险（详见关于糖尿病的 11.6 节）。

虽然没有证明戒烟可降低发生心衰的风险，但与心血管病发生的流行病学关系<sup>[131]</sup>表明，如果遵从戒烟劝告将是有益的。

酒精摄入量与新发心衰之间的关系呈 U 型，适度饮酒（最多 7 单位/周）风险最低<sup>[132-134]</sup>。更大量的酒精摄

入可引发中毒性心肌病，如果存在这种情况则推荐完全戒酒。

据报道体力活动与心衰风险存在反相关。一篇最近的汇总分析发现，要更有效地降低心衰风险，需要超出指南推荐的最低水平的体力活动量<sup>[135]</sup>。

已经证明，年龄 $\geq 40$ 岁、有心血管危险因素或心血管病（但没有无症状的左室功能不全或明显的心衰）的患者，BNP 驱动的初级医疗保健医师和心血管中心专家之间的协作医疗，可降低左室功能不全和明显心衰的联合发生率<sup>[136]</sup>。

他汀可降低心血管事件率和死亡率；还有合理的证据表明，他汀可预防或延缓心衰的发作<sup>[137-140]</sup>。对于稳定性 CAD 患者，阿司匹林、其他抗血小板药和血运重建，都未能证明可降低发生心衰或死亡的风险。肥胖也是心衰的一项危险因素<sup>[141]</sup>，但治疗肥胖对心衰发生的影响不明。

对于 CAD、没有左室收缩功能不全或心衰的患者，ACEI 可预防或延缓心衰的发作，并降低心血管和全因死亡率，尽管在当代的情况下特别是用了阿司匹林的患者，这种获益可能是小的<sup>[142]</sup>。对利钠肽血浆浓度升高的患者，RAAS 抑制剂和  $\beta$  受体阻滞剂上调到最大限度可耐受的剂量可改善包括心衰在内的预后。

在 STEMI 的最早期，行直接 PCI 以减少梗死面积，可降低随后 LVEF 发生显著减少和发生 HFrEF 的风险<sup>[112]</sup>。在一次心梗后，尤其是伴有左室收缩功能不全时，立即启动 ACEI、 $\beta$  受体阻滞剂和 MRA 可降低心衰住院率和死亡率<sup>[144-148]</sup>，他汀也是如此<sup>[137-139]</sup>。

#### 在出现症状前预防或延缓明显心衰或预防死亡的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
为了预防或延缓心衰的发作和延长寿命推荐治疗高血压。	I	A	126,129,150,151
对于有 CAD 或存在 CAD 高风险的患者，无论其是否存在左室收缩功能不全，为了预防或延缓心衰的发作和延长寿命，推荐用他汀治疗。	I	A	137-140,152
对于吸烟或过量饮酒的人，为了预防或延缓心衰的发作，推荐戒烟咨询和治疗，减少酒精摄入量。	I	C	131-134
为了预防或延缓心衰的发作，应考虑治疗其他的心衰危险因素（如肥胖，血糖异常）。	IIa	C	130,141,153-155
为了预防或延缓心衰的发作和延长寿命，应考虑用恩格列净治疗 2 型糖尿病。	IIa	B	130
推荐用 ACEI 治疗无症状性左室收缩功能不全并心肌梗死病史的患者，以预防或延缓心衰的发作和延长寿命。	I	A	5,144,145
推荐用 ACEI 治疗没有心肌梗死病史、存在无症状性左室收缩功能不全的患者，以预防或延缓心衰的发作。	I	B	5
对于稳定性 CAD 患者，即使没有左室收缩功能不全，应考虑用 ACEI 治疗，以预防或延缓心衰的发作。	IIa	A	142
推荐用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗无症状性左室收缩功能不全并心肌梗死病史的患者，以预防或延缓心衰的发作和延长寿命。	I	B	146
为了预防猝死和延长寿命，对如下患者推荐用 ICD： A) 急性心肌梗死后至少 40 天，缺血性的无症状左室收缩功能不全（LVEF $\leq 30\%$ ）； B) 接受了优化的药物治疗，非缺血性、无症状性扩张型心肌病（LVEF $\leq 30\%$ ）；	I	B	149,156-158

ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ICD=植入式心脏转复除颤器；LVEF=左室射血分数；OMT=优化药物治疗。

对于 LVEF 长期降低的无症状患者，无论病因如何，ACEI 都可降低需要住院的心衰风险<sup>[5,144,145]</sup>。β 受体阻滞剂或 MRA 目前还没有显示出这种效果。

对于年龄 ≥40 岁、AMI 后，无症状缺血性左室收缩功能不全 (LVEF<30%) 的患者，为延长寿命，推荐用植入式心脏复律-除颤器 (ICD)<sup>[149]</sup>。

## 7. 射血分数降低的心衰患者的药物治疗

### 7.1 心衰管理的目的

心衰患者的治疗目的是改善其临床状态、功能能力和生活质量、预防住院并降低死亡率。几种治疗心衰的药物，尽管对短期替代指标显示出有益的作用，但对长期预后显示有害作用这一事实，已经促使监管当局和临床实践指南，寻求审批/推荐心衰治疗干预措施的死亡率/发病率数据。然而，现在认识到，如果排除了死亡率过多，那么，预防心衰住院和改善功能能力，就是值得考虑的重要的获益<sup>[159-161]</sup>。

神经-激素拮抗剂 (ACEI、MRA 和 β 受体阻滞剂) 已被证明可改善 HFrEF 的生存率，故推荐用于治疗每一个 HFrEF 患者，除非有禁忌证或不能耐受。最近一项有严格的纳入/排除标准的试验已经证明，ARB (缬沙坦) 基因与脑啡肽酶 (NEP) 抑制剂 (沙库巴曲) 结合的一种新化合物 (LCZ696)，对降低心衰死亡和住院风险优于 ACEI (依那普利)<sup>[162]</sup>。因此，对于尽管接受了优化药物治疗仍然有症状、且符合这些试验标准的不卧床的 HFrEF 患者，推荐用沙库巴曲/缬沙坦取代 ACEI。ARB 未能一致地被证明可降低 HFrEF 患者的死亡率，故其使用应限于对 ACEI 不耐受的患者，或服用了一种 ACEI 但不能耐受 MRA 的患者。伊伐布雷定可降低常见于 HFrEF 患者的心率加快，而且还被证明可改善预后，故当适宜时应当考虑。

对于有症状及/或充血体征的患者，上述药物应与利尿剂联合使用。利尿剂的使用应根据患者的临床状态来调整。

### 7.2 对全部有症状的射血分数降低的心衰患者推荐的药物

#### 7.2.1 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)

ACEI 已被证明可降低 HFrEF 患者的死亡率和发病率<sup>[2,5,163-165]</sup>，故对全部有症状的患者，如果没有禁忌证或不能耐受，均推荐使用。为了达到 RAAS 的充分抑制，ACEI 应上调到最大可耐受的剂量。有证据表明，在临床实践中，大多数患者用 ACEI 未达标准剂量<sup>[166]</sup>。ACEI 还被推荐治疗无症状的左室收缩功能不全，以降低心衰发生、心衰住院和死亡的风险 (见第 6 节)。

#### 适合于症状性 HFrEF (NYHA II-IV 级) 患者的药物治疗

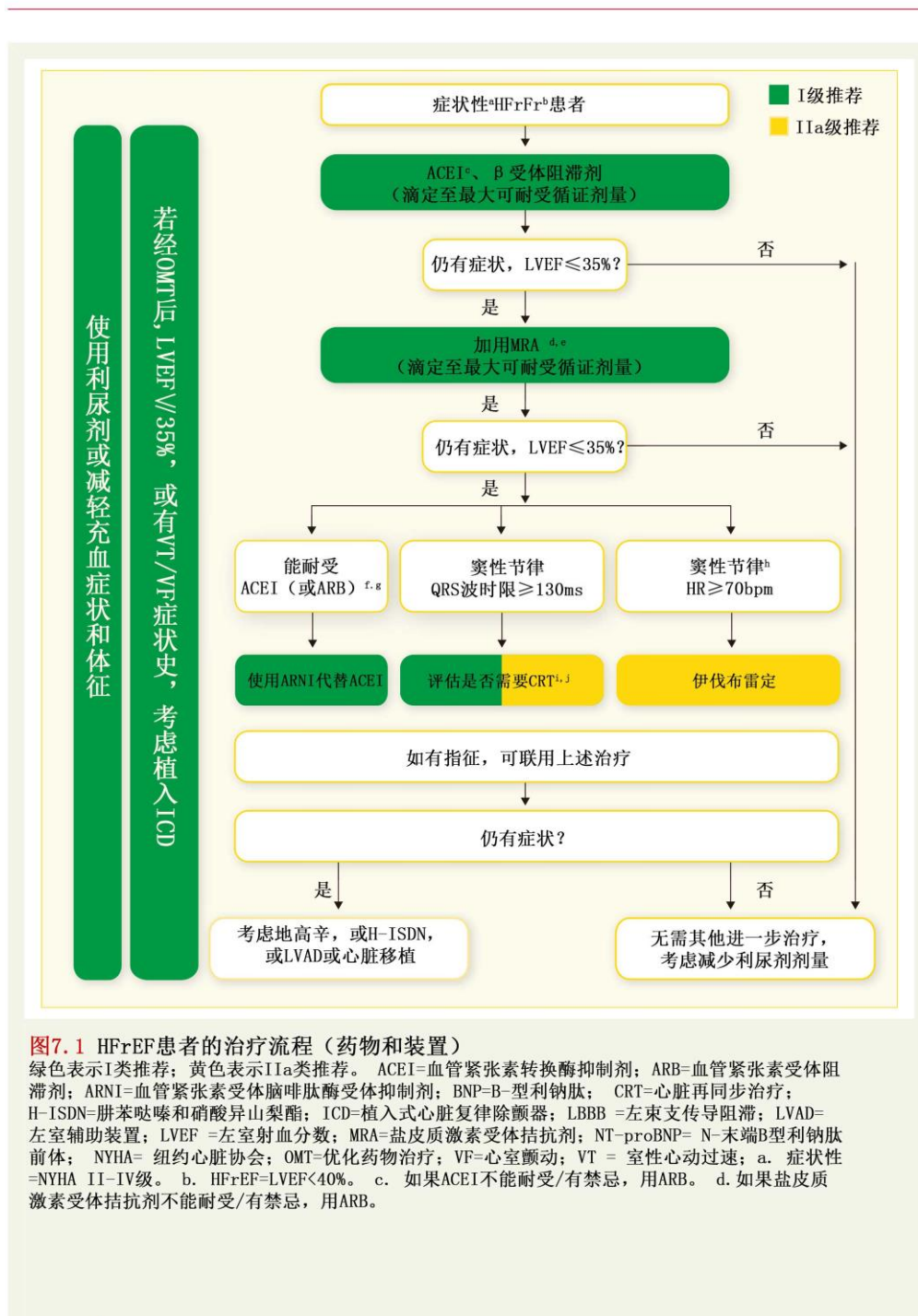
推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐除了 β 受体阻滞剂外，用一种 ACEI 或 ARB 治疗症状性 HFrEF 患者，以降低心衰住院和死亡风险。	I	A	2,163-165
推荐除了 ACEI 或 ARB 外，用一种 β 受体阻滞剂治疗稳定的症状性 HFrEF 患者，以降低心衰住院和死亡风险。	I	A	167-173
推荐对于用了 ACEI 或 ARB 和 β 受体阻滞剂治疗仍有症状的 HFrEF 患者，使用一种 MRA，以降低心衰住院和死亡风险。	I	A	

#### 7.2.2 β 受体阻滞剂

对于尽管用了一种 ACEI、且多数病例用了一种利尿剂治疗、仍有症状的 HFrEF 患者，β 受体阻滞剂可降低死亡率和发病率<sup>[167,168,170,172,173]</sup>，但尚未在充血或失代偿的患者中试验。已有共识：β 受体阻滞剂与 ACEI 是互补

的，一做出 HFrEF 的诊断，就能一起启动。但没有证据支持在开始用 ACEI 前，启动  $\beta$  受体阻滞剂治疗<sup>[176]</sup>。对于临床稳定的患者， $\beta$  受体阻滞剂应以小剂量启动，并逐渐上调到最大可耐受的剂量。对于因急性心衰（AHF）入院的患者，在院内一旦患者稳定， $\beta$  受体阻滞剂就应慎重地启动。

对  $\beta$  受体阻滞剂治疗 HFrEF 的全部主要试验，进行个体患者数据汇总分析显示，存在房颤的 HFrEF 患者亚组，其住院和死亡率没有获益<sup>[177]</sup>。然而，因为这是一篇回顾性亚组分析，且因为  $\beta$  受体阻滞剂并不增高风险，故指南委员会决定不根据心律来做分别的推荐。对于 HFrEF 并房颤的患者，特别是快心室率的患者，应考虑用  $\beta$  受体阻滞剂控制心率（详见 10.1 节）。对于有 MI 史和无症状左室收缩功能不全的患者，推荐用  $\beta$  受体阻滞剂，以降低死亡风险（见第 6 节）。



### 7.2.3 盐皮质激素/醛固酮受体拮抗剂

MRA（螺内酯和依普利酮）可阻滞与醛固酮结合的受体，并以不同程度亲和力阻滞其他皮质激素（如糖皮质激素、雄激素）受体。对于全部 HFrEF 和 LVEF ≤35%（尽管用了 ACEI 和 β 受体阻滞剂治疗）仍有症状的患者，推荐用螺内酯或依普利酮治疗，以降低死亡率和心衰住院率<sup>[174,175]</sup>。

当 MRA 用于肾功能受损的患者或血钾 ≥5.0 mmol/L 的患者时，应当慎重。根据临床情况，应定期检查血钾水平和肾功能。

**表 7.2 HFrEF（或心肌梗死后）的主要随机试验中疾病修饰药物的循证剂量**

药物	起始剂量(mg)	目标剂量(mg)
<b>ACEI</b>		
卡托普利	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
依那普利	2.5 b.i.d.	20 b.i.d.
赖诺普利	2.5–5.0 o.d.	20–35 o.d.
群多普利	0.5 o.d	4 o.d.
<b>β 受体阻滞剂</b>		
比索洛尔	1.25 o.d.	10 o.d
卡维地洛	3.125 b.i.d.	25 b.i.d.d
琥珀酸美托洛尔（CR/ XL）	12.5–25 o.d	200 o.d.
奈必洛尔	1.25 o.d.	10 o.d.
<b>ARB</b>		
坎地沙坦	4–8 o.d	32 o.d
缬沙坦	40 b.i.d	160 b.i.d
<b>MRA</b>		
依普利酮	25 o.d.	50 o.d
螺内酯	25 o.d.	50 o.d
<b>ARNI</b>		
沙库巴曲/缬沙坦	49/51 b.i.d	97/103 b.i.d
<b>I<sub>r</sub>通道抑制剂</b>		
伊伐布雷定	5 b.i.d	7.5 b.i.d.

## 7.3 对选择的症状性 HFrEF 患者，推荐的其他治疗

### 7.3.1 利尿剂

对于 HFrEF 患者，推荐用利尿剂减轻充血的体征和症状，但其对死亡率和发病率的影响还没有在 RCT 中研究。一篇 Cochrane 汇总分析显示，袢利尿剂和噻嗪类利尿剂与安慰剂相比，似乎可降低慢性心衰患者死亡和心衰恶化的风险，而与活性药相比利尿剂似乎可提高运动能力<sup>[178,179]</sup>。

袢利尿剂可比噻嗪类利尿剂产生更强而较短的利尿，两者能协同起作用，可联合应用于治疗难治性水肿。然

而，联用的不良反应可能更多，故其联合只能小心使用。利尿治疗的目的是用最低的剂量达到和维持正常的血容量。利尿剂的剂量必须根据个体随着时间的需要进行调整。在选择的无症状的正常血容量或低血容量患者，利尿剂可（暂时）停用。可训练患者，根据充血症状的监测和每日尿量的测量，自行调整利尿剂剂量。

表 7.3 常用于心衰患者的利尿剂量

利尿剂	起始剂量(mg)		通常每日剂量(mg)	
袢利尿剂				
呋塞米	20-40		40-240	
布美他尼	0.5-1.0		1-5	
托拉塞米	5-10		10-20	
噻嗪类利尿剂				
苯氟噻嗪	2.5		2.5-10	
氢氯噻嗪	25		12.5-100	
美托拉宗	2.5		2.5-10	
吲达帕胺	2.5		2.5-5	
保钾利尿剂				
	+ACEI/ARB	-ACEI/ARB	+ACEI/ARB	-ACEI/ARB
螺内酯/依普利酮	12.5-25	50	50	100-200
阿米洛利	2.5	5	5-10	10-20
氨苯喋啶	25	50	100	200

### 7.3.2 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂

一类作用于 RAAS 和中性肽链内切酶的新型药物[血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI)] 已经被研发出来。该类中的第一个药物是 LCZ696，它是缬沙坦基团和沙库巴曲（脑啡肽酶抑制剂）相结合的单一物质分子。通过抑制脑啡肽酶，利钠肽、缓激肽和其他肽类的降解被延缓。高浓度的 ANP 和 BNP，通过与利钠肽受体结合和 cGMP 生成增多而发挥生理作用，从而增强利尿、尿钠排泄、心肌松弛和抗心肌重构。ANP 和 BNP 还抑制肾素和醛固酮分泌。选择性血管紧张素 1-型受体阻滞可减轻血管收缩、钠水潴留和心肌肥厚<sup>[187,188]</sup>。

最近一项试验研究了沙库巴曲/缬沙坦与 ACEI(依那普利)比较对发病率和死亡率的影响。患者入选条件为：不卧床、有症状、LVEF≤40%（在研究期间改变到≤35%）、利钠肽水平升高（BNP≥150pg/mL 或 NT-proBNP≥600 pg/mL，或如果他们在既往 12 个月内因心衰住院，BNP≥100 pg/mL 或 NT-proBNP≥400 pg/mL）、和 eGFR≥30mL/min/1.73m<sup>2</sup>、在洗脱期间，能耐受用依那普利（10mg b.i.d.）和沙库巴曲/缬沙坦（97/103 mg b.i.d.）单独治疗期<sup>[162]</sup>。在这个人群中，沙库巴曲/缬沙坦（97/103 mg b.i.d.）对降低心衰恶化住院、心血管死亡和全因死亡，优于 ACEI（依那普利 10 mg b.i.d.）<sup>[162]</sup>。因此，推荐用沙库巴曲/缬沙坦治疗符合这些条件的 HFrEF 患者。

在 PARADIGM-HF 试验中，尽管沙库巴曲/缬沙坦优于依那普利，但当在临床实践中用这种药物启动治疗时，仍然存在一些相关的安全问题。在沙库巴曲/缬沙坦组中症状性低血压更常见（在年龄≥75 岁的患者中，沙库巴曲/缬沙坦组为 18%，而依那普利组为 12%），尽管停药率没有增高<sup>[162]</sup>。通过在 5-9 周的活性药物洗衣脱期，只征

集可耐受依那普利 10 mg b.i.d 和沙库巴曲/缬沙坦治疗的患者，降低了血管性水肿的风险（血管性水肿率在沙库巴曲/缬沙坦组为 0.4%，在依那普利组为 0.2%）。此外，在本研究中，存在血管性水肿高风险的非洲裔美国人患者的数量比较少。为了减少由于重叠使用 ACEI 和脑啡肽酶抑制剂引起的血管性水肿的风险，在启动沙库巴曲/缬沙坦之前，应停用 ACEI 至少 36 小时。ACEI（ARB）与沙库巴曲/缬沙坦联合治疗是禁忌的。关于其对大脑中  $\beta$ -淀粉样蛋白的降解，存在另外的担忧，理论上它能加速淀粉样沉积<sup>[189-191]</sup>。然而，最近一项小型的对健康受试者 14 天的研究表明， $\beta$ -淀粉样蛋白以可溶性而不是凝聚的形式升高，如果在 HFrEF 患者经过较长时间得到证实，可表明沙库巴曲/缬沙坦对大脑的安全性<sup>[192]</sup>。长期安全性尚需解决。

### 7.3.3 I<sub>f</sub>通道抑制剂

伊伐布雷定通过抑制窦房结中的 I<sub>f</sub>通道减慢心率，因此，它只应用于窦性心律的患者。对于既往 12 个月内因心衰住院、正在接受循证剂量（或最大耐受剂量）的  $\beta$  受体阻滞剂、ACEI（或 ARB）和 MRA 治疗、LVEF  $\leq 35\%$ 、窦性心律，心率  $\geq 70$  次/分、有症状的 HFrEF 患者，伊伐布雷定可降低死亡和心衰住院联合终点<sup>[180]</sup>。欧洲药品管理局（EMA）批准，在欧洲伊伐布雷定用于 LVEF  $\leq 35\%$ 、窦性心律，心率  $\geq 75$  次/分的 HFrEF 患者，因为根据 EMA 提请的一个回顾性亚组分析，伊伐布雷定可带来生存率获益<sup>[193]</sup>。

### 7.3.4 血管紧张素 II 的 1-型受体阻滞剂

只能作为不能耐受 ACEI 的患者的一种替代，推荐 ARB<sup>[182]</sup>。坎地沙坦显示可降低心血管死亡率<sup>[182]</sup>。对于正在用 ACEI 治疗的 HFrEF 患者，加用缬沙坦显示出对心衰住院（但非对全因住院）有影响<sup>[194]</sup>。

EMA 对 ACEI/ARB 联合治疗 HFrEF 患者进行综述，表明只在选定的、其他治疗不合适的 HFrEF 患者组，才被认为获益大过风险。因此，只在因为严重副作用不能耐受 ACEI 的患者，ARB 才是治疗 HFrEF 的适应证。ACEI/ARB 的联合应限于用了一种  $\beta$  受体阻滞剂、不能耐受 MRA 的症状性 HFrEF 患者，而且必须在严密的监测下使用。

### 7.3.5 肼苯哒嗪与硝酸异山梨酯的联合

没有明确的证据表明，对所有 HFrEF 患者使用这种固定剂量的联合治疗。这种联合的临床疗效证据是不足的，来自一项较小的 RCT。这项试验是专门在男性、而且是在 ACEI 或  $\beta$  受体阻滞剂被用于治疗心衰前进行的<sup>[184]</sup>。后来，一项在自报为黑人患者（定义为非洲裔）进行的 RCT 表明，在常规治疗的基础上，加用肼苯哒嗪和硝酸异山梨酯的联合，可降低 HFrEF 和 NYHA III-IV 级患者的死亡率和心衰住院率<sup>[183]</sup>。这项研究的成果难以转化到其他种族或种族起源的患者。

此外，对于不能耐受 ACEI 或 ARB（或它们属禁忌）的、有症状的 HFrEF 患者，可以考虑肼苯哒嗪与硝酸异山梨酯的联合。然而，这项推荐是基于退伍军人管理局合作研究的结果，该研究征集了只接受了地高辛和利尿剂的症状性 HFrEF 患者<sup>[184]</sup>。

## 7.4 对于症状性 HFrEF 患者不太肯定获益的其他治疗

本节描述在改善症状、降低心衰住院或两者方面可获益的治疗，和对 HFrEF 患者有用的另外的治疗。

### 7.4.1 地高辛和其他洋地黄甙

可以考虑用地高辛治疗有症状的窦性心律的 HFrEF 患者，以降低住院（全因和心衰住院）的风险<sup>[185]</sup>，但其在  $\beta$  受体阻滞剂基础上的作用从来没得到试验。地高辛治疗 HFrEF 伴房颤患者的效果，还没有在 RCT 中进行研究，最近的研究提示，在接受了地高辛的患者中，事件（死亡和心衰住院）风险可能增高<sup>[195,196]</sup>。然而，这仍然是有争议的，因为最近另一项汇总分析根据非 RCT 得出结论，洋地黄治疗房颤伴心衰，其中多数为 HFrEF 的患者，对死亡率没有有害影响<sup>[197]</sup>。



## 对选择的症状性 HFrEF 患者（NYHA II-IV 级）推荐的其他药物治疗

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
<b>利尿剂</b>			
推荐应用利尿剂治疗伴有充血性心衰症状和/或体征的患者，以改善症状与运动耐量。	I	B	178, 179
应考虑用利尿剂治疗伴有充血性心衰症状和/或体征的患者，以降低心衰患者的住院风险。	IIa	B	178, 179
<b>血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂</b>			
对于 ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂和 MRA 优化治疗仍有症状的 HFrEF 非卧床患者，推荐使用 ARNI-沙库巴曲/缬沙坦替代 ACEI，以进一步降低心衰住院和死亡风险。	I	B	162
<b>I<sub>1</sub>-通道抑制剂</b>			
经过目标剂量或最大耐受量的 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI（或 ARB）和 MRA（或 ARB）治疗后，患者仍有症状，LVEF $\leq$ 35%、窦性心率 $\geq$ 70 次/分，应考虑使用伊伐布雷定降低心衰住院与心血管死亡风险。	IIa	B	180
对于不能耐受 $\beta$ 受体阻滞剂或存在该药禁忌证的症状性心衰患者，LVEF $\leq$ 35%、窦性心率 $\geq$ 70 次/分，应考虑接受伊伐布雷定治疗。此类患者应继续接受 ACEI（或 ARB）和 MRA（或 ARB）治疗。	IIa	C	181
<b>ARB</b>			
对于不能耐受 ACEI 治疗、有症状的心衰患者，推荐用 ARB 治疗，以降低心衰住院和心血管死亡风险（患者需同时接受 $\beta$ 受体阻滞剂与 MRA 治疗）。	I	B	182
对于尽管用了 $\beta$ 受体阻滞剂但不能耐受 MRA 的症状性心衰患者，应当考虑用 ARB 治疗，以降低心衰住院和死亡风险。	IIb	C	--
<b>胍苯哒嗪和硝酸异山梨酯</b>			
对于尽管用了 ACEI、 $\beta$ -阻滞剂和 MRA 治疗，LVEF 仍 $\leq$ 35%或 LVEF $<$ 45%伴有左室扩张、NYHA III-IV 级的自报为黑人的患者，应当考虑用胍苯哒嗪和硝酸异山梨酯，以降低住院和死亡风险。	IIa	B	183
对于既不能耐受 ACEI 也不能耐受 ARB（或对其有禁忌）的症状性 HFrEF 患者，可以考虑用胍苯哒嗪和硝酸异山梨酯，以降低死亡风险。	IIb	B	184
不太肯定获益的治疗			
<b>地高辛</b>			
对于用了 ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂和 ARB 治疗，仍有症状的窦性心律患者，可以考虑用地高辛，以降低全因或心衰住院的风险。	IIb	B	185
<b>N-3 多不饱和脂肪酸</b>			
可以考虑用 N-3 多不饱和脂肪酸治疗症状性心衰患者，以降低心血管住院和心血管死亡风险。	IIb	B	186

MRA=盐皮质激素（醛固酮）受体拮抗剂，ARNI=血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂

地高辛治疗有症状的心衰并房颤的患者，对减慢快速心室率是有用的，但它仅被推荐治疗 HFrEF 并快速心室率的房颤，而没有其他治疗选择时的患者<sup>[196,198-201]</sup>。值得注意的是，心衰并房颤患者的最佳心室率尚未明确，但主流的证据表明，严格的心室率控制可能是有害的。根据当前的意见，推荐静息心室率在 70-90 次/分之间，尽管一项试验提示达到 110 次/分的静息心室率仍是可以接受的<sup>[202]</sup>。这应当通过进一步研究来检验和再细化。

洋地黄应当总是在专家的监督下开处。考虑到其分布和清除，对女性、老年人和肾功能减退的患者应慎用。对后者，应首选地高辛。

#### 7.4.2 n-3 多不饱和脂肪酸

n-3 多不饱和脂肪酸 (n-3 PUFAs) 在一项大型 RCT 中显示出小的治疗效果<sup>[186]</sup>。n-3 PUFA 制剂在其成分和剂量方面各不相同。只有至少 85% (850mg/g) 为醋酸乙酯的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 的制剂已显示出对心血管死亡和住院累积终点的效果。含量小于 850mg/g 的 n-3 PUFA 制剂显示对 HFrEF 或心梗后患者无效<sup>[203]</sup>。EPA 和 DHA 含量在 850-882 mg、作为乙酯平均比例 1:1.2 的 n-3 PUFA 制剂，可以考虑作为已经用 ACEI (ARB)、 $\beta$  受体阻滞剂和 MRA 优化治疗的症状性 HFrEF 患者的辅助治疗。

### 7.5 对症状性 HFrEF 患者不推荐的治疗 (未证明获益)

#### 7.5.1 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (他汀类)

尽管他汀可降低动脉粥样硬化性疾病的死亡率和发病率，但他汀对改善 HFrEF 患者的预后是无效的。大多数的他汀试验排除了心衰患者 (因为不能肯定他们会获益)<sup>[204]</sup>。2 项研究他汀治疗慢性心衰患者效果的主要试验未能取得任何获益的证据<sup>[205]</sup>。因此，对大多数慢性心衰患者，证据不支持启动他汀治疗。然而，对因为潜在的 CAD 或/和高脂血症已经接受了他汀治疗的患者，应当考虑继续这种治疗。

#### 7.5.2 口服抗凝剂和抗血小板治疗

对于症状性 (NYHA II-IV 级) HFrEF 患者可能引起损害的治疗 (或联合治疗)

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于心衰患者，不推荐用噻唑烷二酮类 (格列酮类)，因为其增高心衰恶化和心衰住院的风险。	III	A	209, 210
对于心衰患者，不推荐用非甾体类抗炎药或环氧化酶-2 抑制剂，因为其增高心衰恶化和心衰住院的风险。	III	B	211-213
不推荐用地尔硫卓或维拉帕米治疗 HFrEF 患者，因为其增高心衰恶化和心衰住院的风险。	III	C	214
不推荐在 ACEI 与 MRA 联合的基础上，加用 ARB (或肾素抑制剂) 治疗心衰患者，因为增高肾功能不全和高钾血症的风险。	III	C	

除了房颤患者 (无论 HFrEF 还是 HFpEF)，与安慰剂或阿司匹林相比，没有证据表明口服抗凝剂可降低死亡率/发病率<sup>[206,207]</sup>。检验非维生素 K 拮抗口服抗凝剂 (NOAC) 治疗 HFrEF 患者的研究正在进行中。因为并发房颤或静脉血栓栓塞而接受口服抗凝剂的 HFrEF 患者应继续抗凝治疗。详细信息在 10.1 节提供。

同样，没有证据表明，抗血小板药物 (包括阿司匹林) 治疗不伴冠心病的心衰患者能够获益，反而存在显著的与这种治疗相关的胃肠道出血风险，尤其是在老年患者。

#### 7.5.3 肾素抑制剂

一项研究<sup>[208]</sup>表明，阿利吉仑 (直接肾素抑制剂) 治疗心衰住院患者，在 6 个月或 12 个月时未能改善预后，故目前不推荐其作为 ACEI 或 ARB 的替代。

### 7.6 对症状性 HFrEF 患者不推荐的治疗 (认为可引起损害)

### 7.6.1 钙通道阻滞剂 (CCB)

非二氢吡啶类 CCB 不适用于治疗 HFrEF 患者。地尔硫卓和维拉帕米治疗 HFrEF 患者已显示是不安全的<sup>[214]</sup>。

有各种各样的二氢吡啶类 CCB；已知有些可增强交感张力，它们在 HFrEF 患者的安全性方面可能为负面。只有氨氯地平<sup>[215]</sup>和非洛地平<sup>[216]</sup>治疗 HFrEF 患者有安全性的证据，故对于 HFrEF 患者如果有强制性适应证，只能用这两种 CCB。

## 8.HFrEF 的非手术装置治疗

本节提供关于使用 ICD 和 CRT 的推荐。当前，对于其他的治疗技术，包括压力感受器反射激活治疗<sup>[217]</sup>、迷走神经刺激<sup>[218]</sup>、膈肌起搏<sup>[219,220]</sup>、心肌收缩力调节<sup>[221,222]</sup>，认为证据不足以支持特定的指南推荐，需要进一步的研究。监测心律失常或血流动力学的植入式装置，在这些指南的别处讨论。

### 8.1 植入式心脏转复除颤器

在心衰患者特别有轻度症状的患者中，意外死亡的比例很高。其中很多是由于心电紊乱，包括室性心律失常、心动过缓和心脏停搏，尽管有些是由于冠脉、脑血管或主动脉血管事件所致。改善或延缓心血管病进展的治疗，可降低猝死年发生率，但其对终生风险可能很少有影响，而且不能治疗发作时的心律失常事件。ICD 对预防心动过缓和纠正潜在的致命性室性心律失常是有效的。某些抗心律失常药可降低快速性心律失常和猝死的发生率，但它们不能降低总的死亡率，还可能使其增高。

#### 8.1.1 心源性猝死的二级预防

与胺碘酮治疗相比，ICD 可降低心脏停搏幸存者和发生过持续性症状性室性心律失常患者的死亡率。推荐对这些患者使用 ICD，以提高其生存率；植入决定应考虑患者的意见及其生活质量、LVEF（当 LVEF>35%时，生存获益是不确定的）和在第二年内没有可能引起死亡的其他疾病<sup>[223-225]</sup>。

#### 8.1.2 心源性猝死的一级预防

虽然在老年心衰试验<sup>[242,243]</sup>中胺碘酮可降低死亡率，但自  $\beta$  受体阻滞剂广泛引入后进行的当代研究提示，胺碘酮不能降低 HFrEF 患者的死亡率<sup>[227,244,245]</sup>。决奈达隆<sup>[246,247]</sup>和 I 类抗心律失常药<sup>[246,248]</sup>不应用于预防这个人群的心律失常。

一些指南推荐的治疗，包括  $\beta$  受体阻滞剂、MRA、沙库巴曲/缬沙坦和带 CRT 的起搏器（CRT-Ps），可降低猝死的风险（见第 7 节）。

ICD 可降低 HFrEF 患者的心律失常猝死率<sup>[249,250]</sup>。在中度或重度心衰患者中，猝死率的降低可部分或全部因心衰恶化致死亡增高所抵消<sup>[227]</sup>。在轻度心衰患者（NYHA II 级）中，每年每 100 例植入 ICD 的患者，可预防约 2 例死亡<sup>[227]</sup>。IHD 患者总的猝死风险高于 DCM 患者，因此，尽管在 IHD 患者相对获益是小的，但绝对获益更大<sup>[249]</sup>。QRS 波间期较长的患者也可从 ICD 更多获益，但这些患者通常应接受 CRT 装置<sup>[227,251]</sup>。

## 植入式心脏转复除颤器治疗心衰患者的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
二级预防 对于已从室性心律失常所致的血流动力学不稳定恢复者,其功能状态良好,预期生存>1年,推荐使用 ICD,以降低猝死和全因死亡风险。	I	A	223-226
一级预防 对于尽管优化了药物治疗 3 个月及以上,仍有症状、LVEF≤35%的心衰患者 (NYHA II-III 级),只要功能状态良好,预期生存明显长于 1 年,推荐使用 ICD,以降低猝死和全因死亡风险。他们的心脏病为:			
•缺血性心脏病 (除非在过去 40 天内有心肌梗死)	I	A	149, 156, 227
•扩张型心肌病	I	B	156, 157, 227
在心肌梗死 40 天内不推荐 ICD 植入,因为此时植入不能改善预后。	III	A	158, 228
对于 NYHA IV 级、有药物难治性严重症状患者,不推荐 ICD 治疗,除非他们是 CRT、心室辅助装置或心脏移植的对象。	III	C	229-233
在更换发电机之前,患者应由一位有经验的心血管医生仔细评估,因为管理目标、患者的需求和临床状态可能已经发生变化。	IIa	B	234-238
对于存在心源性猝死、生存期有限或作为植入装置的一种桥接,可以考虑使用可穿戴的 ICD。	IIb	C	239-241

2 项 RCT 表明,心肌梗死后 40 天内植入 ICD 的患者,未显示获益<sup>[158,228]</sup>。尽管心律失常性猝死减少,但这种获益被非心律失常性死亡增多所抵销。因此,在这段时间内 ICD 是禁忌的。如果认为患者存在心室颤动的高风险,可以考虑可穿戴式除颤器,但还缺乏随机试验的证据<sup>[239-241]</sup>。

只有在优化药物治疗 (OMT) 足够时间 (至少 3 个月) 未能将 LVEF 提高到大于 35%,才推荐 ICD 植入。然而,根据这些推荐,2 项里程碑式的试验之一纳入了 LVEF 大于 30% 的患者。不足 400 例 LVEF 在 30-35% 的患者被纳入这项里程碑式研究中,虽然在治疗效果与 LVEF 之间没有统计学的交互反应,但在这组患者中,获益的证据是不太强劲的。

在检出和 ICD 放电治疗之间采用较长延迟的保守编程,可显著降低不适当的 (由于人工伪影或房颤) 和适当但不必要的 [由于自行终止的室速 (VT)] 电击的风险<sup>[252-254]</sup>。

QRS 波时限≥130 ms 的患者应考虑用带 CRT 的除颤器 (CRT-D) 而不是 ICD。详见 CRT 指南 (8.2 节)。

对于有严重的药物难治的症状、NYHA IV 级、不适合用 CRT、心室辅助装置或心脏移植的患者,不推荐 ICD 治疗,因为这些患者寿命非常有限,很可能死于泵衰竭。

有严重的共病、不能生存 1 年以上的患者，不可能根本上从 ICD 获益<sup>[229-233]</sup>。

应告知患者关于植入 ICD 的目的、相关的并发症、装置的激活（主要是不适当的电击）以及在何种情况下，它可被失活（绝症）或移出（感染，左室功能恢复）<sup>[255]</sup>。

如果心衰恶化，在与患者及其看护者适当讨论后，可考虑将患者的 ICD 失活。

如果 ICD 的发电机达到其寿命终末期或需要移出，不应随便更换它<sup>[234-238]</sup>。在换发电机前，患者应经过经验丰富的心脏病专家详细评估。治疗目标可能已经发生变化，致命性心律失常的风险可能降低或非心律失常性死亡风险可能增高。LVEF 已经大大改善的患者和在 ICD 的寿命期不需要装置治疗的患者，是否应当植入另一个装置<sup>[234-238]</sup>，这是一个存在争议的问题。

皮下除颤器像传统 ICD 一样有效，其植入手术风险较低<sup>[256,257]</sup>。对于入路困难或由于感染需要 ICD 移出患者，皮下除颤器是首选。必须精心挑选病人，因为皮下除颤器治疗严重缓慢型心律失常的能力有限，而且不能提供抗心律失常起搏和 CRT。需等待进行大量用这些装置的 RCT 和更多关于安全性和有效性的数据<sup>[258,259]</sup>。

对于选择的存在猝死高风险、但其他方面不适合 ICD 植入（如急性心肌损伤直至恢复前 LVEF 差的患者，计划心脏移植的患者）的心衰患者，为了一段有限的生存时间，可以考虑用一种可穿戴的 ICD（用导线和电极板连接于一件可穿戴背心的一种外置除颤器）<sup>[239-241,260]</sup>。然而，评估这种装置的前瞻性 RCT 尚未见报道。

关于 ICD 适应证的详细推荐，请参考 ESC/EHRA（欧洲心律协会）室性快速性心律失常和心源性猝死指南<sup>[260]</sup>。

## 8.2 心脏再同步治疗

CRT 治疗适当选择的患者，可改善心脏做功、缓解症状<sup>[286]</sup>、提高舒适感并降低发病率和死亡率<sup>[286]</sup>。在中度到重度心衰患者中，用 CRT 质量调整的生命年（QALY）改善，2/3 归因于生活质量的改善，1/3 归因于延长的寿命<sup>[287]</sup>。

只有 COMPANION<sup>[265]</sup>和 CARE-HF<sup>[262,263]</sup>试验对比了 CRT 与指南推荐的药物治疗的效果。大多数其他试验比较了 CRT-D 与 ICD，少数试验比较了 CRT-P 与备份起搏。致命性心动过缓的预防可能是所有起搏装置共享的重要的获益机制。在 CARE-HF 试验中，25% 的患者基线静息心率 $\leq 60$  bpm<sup>[162-264]</sup>。如果预防心动过缓是重要的话，在没用装置的对照组的试验中，CRT 的作用似乎更大。

大多数 CRT 研究确定 LVEF 应 $< 35\%$ ，但 RAFT<sup>[267]</sup>和 MADIT-CRT<sup>[268,269]</sup>确定 LVEF $< 30\%$ ，而 REVERSE<sup>[270-272]</sup>确定 $< 40\%$ 和 BLOCK-HF<sup>[274]</sup>确定 $< 50\%$ 。LVEF 在 35-40% 的患者被随机化的较少，但个体参与者数据的汇总分析表明，在这个组的 CRT 效果没有降低<sup>[266]</sup>。

并非所有患者都对 CRT 反应有利<sup>[286]</sup>。有几项特征可预测发病率和死亡率的改善，不良重构的程度是 CRT 最重要的作用机制。有缺血性病因的患者，由于心肌疤痕组织不太可能发生有利的重构，故少有左室功能的改善<sup>[288]</sup>。相反，女性比男性更有可能发生反应，可能是由于身材和心脏较小所致<sup>[273,285,289]</sup>。QRS 波宽度可预测 CRT 的反应，故成为所有随机试验的纳入标准。但 QRS 波的形态一直与 CRT 的获益反应相关。几项研究已经表明，LBBB（LBBB）图形的患者，对 CRT 更可能发生有利反应，而非 LBBB 图形的患者，反应则不太确定。然而，LBBB 图形的患者，通常有较宽的 QRS 波时限。当前，关于究竟是 QRS 波时限还是 QRS 波形态，是对 CRT 有利反应的主要预测指标，还存在争议。来自 2 项 IPD 汇总分析的证据表明，在调整了 QRS 波时限后，很少有证据表明，QRS 波形态或疾病病因可影响 CRT 对发病率或死亡率的反应<sup>[266,273]</sup>。此外，没有一项里程碑式的试验包括根据 QRS 波形态、性别或缺血性病因来选择患者，它们也没有把握度进行亚组分析。

Echo-CRT<sup>[283,284]</sup>试验和 IPD 汇总分析<sup>[266]</sup>提示，当 QRS 波 $< 130$  ms 时植入 CRT 可能有害，因此，如果 QRS 波时限 $< 130$  ms，不推荐 CRT 植入<sup>[266,283,284]</sup>。

如果安排患者植入 ICD，且其为窦性心律 QRS 时限 $\geq 130$  ms，如果 QRS 波在 130-149 ms 之间，应当考虑

CRT-D; 如果 QRS 波 $\geq 150$  ms, 则推荐 CRT-D。然而, 如果植入 CRT 主要原因是缓解症状, 那么, 临床医生应当选择 CRT-P 或 CRT-D, 无论哪一种他们认为合适都行。各国之间临床实践有很大的不同。比较 CRT-P 与 CRT-D 的唯一的随机试验<sup>[265]</sup>未能证实在这些技术间在发病率或死亡率方面的差异<sup>[288]</sup>。如果植入 CRT 的主要原因是改善预后, 那么, 大多数证据对 NYHA II 级患者用 CRT-D, 对 NYHA III-IV 级患者用 CRT-P。尚未明确 CRT 通过降低心律失常负荷, 是否可减少 ICD 的需要, 或是否可增加 ICD 的获益 (通过降低心衰恶化的死亡率, 而心衰恶化可致长时间暴露于心律失常的风险)。

#### 对心衰患者心脏再同步治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于优化了药物治疗, 仍有症状的窦性心律患者, QRS 波间期 $\geq 150$ ms、QRS 波呈 LBBB 图形、LVEF $\leq 35\%$ , 推荐使用 CRT, 以改善症状并降低发病率和死亡率。	I	A	261-272
对于优化了药物治疗, 仍有症状的窦性心律患者, QRS 波间期 $\geq 150$ ms、QRS 波呈非-LBBB 图形、LVEF $\leq 35\%$ , 可以考虑使用 CRT, 以改善症状并降低发病率和死亡率。	IIa	B	261-272
对于优化了药物治疗, 仍有症状的窦性心律患者, QRS 波间期 130-149ms、QRS 波呈 LBBB 图形、LVEF $\leq 35\%$ , 推荐使用 CRT, 以改善症状并降低发病率和死亡率。	I	B	266, 273
对于优化了药物治疗, 仍有症状的窦性心律患者, QRS 波间期 130-149ms、QRS 波呈非-LBBB 图形、LVEF $\leq 35\%$ , 可以考虑使用 CRT, 以改善症状并降低发病率和死亡率。	IIb	B	266, 273
对于有高度房室传导阻滞和心室起搏指征的 HFrEF 患者, 无论 NYHA 分级如何, 推荐使用 CRT 而不是右室起搏, 以降低死亡率。这包括房颤患者。	I	A	274-277
对于优化了药物治疗, LVEF $\leq 35\%$ 、NYHA III-IV 级的患者, 应当考虑使用 CRT, 以改善症状并降低发病率和死亡率。如果他们为房颤, QRS 间期 $\geq 130$ ms, 要确保双室夺获的方法, 或患者有望恢复窦性心律。	IIa	B	275, 278-281
植入了心室起搏器或 ICD 的 HFrEF 患者, 优化了药物治疗, 后来发生了心衰恶化和出现高比例的右室起搏, 可以考虑升级到 CRT。这不要用于稳定性心衰患者。	IIb	B	282
QRS 波间期 $< 130$ ms 的患者禁用 CRT。	III	A	266, 283-285

LBBB=左束支阻滞

当 LVEF 降低时, 右室起搏可加重心脏收缩不同步。这可通过 CRT 来预防, 从而可改善患者的预后<sup>[274,275,277,290]</sup>。然而, 在 RAFT<sup>[267]</sup>试验的亚组分析或在 BioPACE 试验<sup>[291]</sup>没有 HFrEF 的患者中, 在 CRT 和右室起搏间没有观察到预后的差异。总的来说, 对于有心室起搏适应证的 HFrEF 患者, 无论 NYHA 分级如何, 都推荐用 CRT 而不是右室起搏, 以降低发病率, 尽管对死亡率未见有明确的影响。已经植入了传统起搏器或 ICD, 后来, 尽管用了优化的药物治疗, 还是因为高比例的右室起搏发生了心衰恶化的 HFrEF 患者, 应当考虑升级到 CRT。

只有 2 项小型试验在心衰患者对比了单用药物治疗与 CRT, 结果相互矛盾。有几项研究表明, 对进行了房室结消融治疗的患者, CRT 优于右室起搏<sup>[275,277,290]</sup>。然而, 除了在罕见的情况下, 当尽管力图用药物进行心率控制, 但心室率仍然很快 ( $> 110$  bpm) 时, 要进行房室结消融, CRT 不是适应证。根据 RAFT 研究房颤患者的亚组分析发现, 与 ICD 相比, CRT-D 未能获益, 虽然不足半数患者有大于 90% 双室夺获<sup>[276]</sup>。观察性研究支持当双心室夺获 $< 98\%$ 时, 用 CRT 患者的预后降低<sup>[277]</sup>。这种关系究竟是反映了再同步性的丧失 (可能通过装置程序介导), 左室导联起搏不良 (在植入时可以避免), 还是对病变严重的心肌起搏更困难尚未明确。这一观察还未以随机试

验另以证实。

在选择植入 CRT 的患者时，心室不同步的影像检查至今还未证明有价值<sup>[292]</sup>。广泛心肌疤痕化的患者，植入 CRT 左室功能几乎没有改善，但这对 HFrEF 的任何治疗都是如此，并不能可靠地预测较小的临床获益<sup>[293]</sup>。在疤痕心肌中起搏阈值增高，如果可能的话，导线布置应避免这样的区域<sup>[294,295]</sup>。虽然广泛疤痕化的患者预后显著不良，但几乎没有证据表明他们从 CRT 预后获益较小<sup>[266]</sup>。

读者可参阅关于装置植入术推荐起搏和 CRT 的指南。植入后使用超声心动图或心电图标准或血压反应，试图优化 AV 或 VV 间隔的价值尚未明确，但对于已经对 CRT 没有反应的患者，可以考虑<sup>[296,297]</sup>。

### 8.3 其他植入式电装置

对于尽管优化了药物治疗仍有症状、没有 CRT 适应证的 HFrEF 患者，已提出了一些新的装置治疗，几个欧盟国家已经批准，在某些情况下可以临床使用，但仍在试验评价中。

心肌收缩力调节 (CCM) 装置，其植入方式与 CRT 相似，但它涉及到在绝对不应期对心室的非-兴奋性电刺激，以增强收缩做功，而不激活额外的收缩期收缩。CCM 已经在 QRS 波时限正常的 (<120 ms)、NYHA II-III 级的 HFrEF 患者中进行了评价<sup>[221,222]</sup>。个体患者数据的汇总分析证明了运动耐力 (峰值 VO<sub>2</sub>) 和生活质量 (明尼苏达心力衰竭问卷) 的改善。因此，对选择的心衰患者可以考虑用 CCM。CCM 对发病率和死亡率的影响仍有待明确。

正在评估中的大多数其他装置，包括通过定向电刺激对自主神经系统活性进行调节<sup>[298,299]</sup>。这些包括迷走神经刺激、脊髓刺激、颈动脉体消融和肾脏去神经，但至今没有一项装置以 RCT 证明能改善症状或预后。远程监测的装置在 14 节中讨论。

## 9. 射血分数保留的心衰患者的治疗

虽然存在明确的共识：HFrEF 的诊断需要 LVEF 小于 40%，但精确的 HFpEF 定义则不那么明朗。根据本文件提供的定义 (见第 3 节)，HFpEF 的诊断需要 LVEF 大于 50%，而 LVEF 在 40-50% 之间的考虑为 HFmrEF。HFmrEF 患者一般都包括在 HFpEF 试验中。因此，本节中的指导适用于 HFmrEF 和 HFpEF 患者。随着新数据和新分析变得可用，可为每一种表型分别做出推荐。

在临床实践和临床试验中，与 HFrEF 患者相比，当前看来接受利尿剂、β 受体阻滞剂、MRA、ACEI 或 ARB 的 HFpEF 和 HFmrEF 患者仅略少<sup>[166,300-302]</sup>。这可能反映了如下几种情况：(1) 心血管共病如高血压、CAD 和房颤的治疗；(2) 对这些情况进行的试验显示新发心衰率降低<sup>[127]</sup>，从而根据试验结果外推；(3) 未能区别指南对 HFrEF 与对 HFmrEF/HFpEF 的推荐；(4) 认为现有的临床试验提供了用这些药获益的一些证据。

HFpEF 和 HFmrEF 潜在的病理生理学呈异质性，它们与不同的表型相关，包括多样化的伴随的心血管病 (如房颤、动脉高血压、CAD、肺动脉高压) 和非心血管病 [糖尿病、慢性肾病 (CKD)、贫血、铁缺乏、慢阻肺和肥胖]<sup>[303,304]</sup>。与 HFrEF 患者相比，HFmrEF/HFpEF 患者的住院和死亡，更多可能为非心血管病<sup>[305,306]</sup>。因此，应筛查患者的心血管和非心血管共病，如果存在，应当采用已经证明可改善与共病相关的症状、健康或预后，但不加重心衰的干预来管理 (见 11 节)。

还没有一种治疗能令人信服地证明可降低 HFpEF 和 HFmrEF 患者的发病率和死亡率。然而，这些患者通常为老年人，且有较多的症状，生活质量往往较差<sup>[307]</sup>，故治疗的重要目的是缓解症状并改善健康<sup>[308]</sup>。

### 9.1 治疗对 HFpEF 患者症状的影响

利尿剂通常可改善充血症状，从而改善心衰的症状和体征。不论 LVEF 高低，利尿剂改善症状是相似的<sup>[178,179]</sup>，

β 受体阻滞剂和 MRA 治疗这些患者还缺乏改善症状的证据。在用 ARB<sup>[309,310]</sup>和 ACEI<sup>[311]</sup>治疗的患者，改善症状的证据不一致，只有坎地沙坦对 NYHA 分级有改善。

## 9.2 治疗对 HFpEF 患者心衰住院的影响

对于窦性心律患者，有一些证据表明，奈比洛尔<sup>[173,312,313]</sup>、地高辛<sup>[314]</sup>、螺内酯<sup>[301]</sup>和坎地沙坦可降低心衰住院率。对于房颤患者， $\beta$ 受体阻滞剂似乎是无效的，而地高辛没有进行研究。支持 ARB<sup>[315]</sup>或 ACEI<sup>[311]</sup>的证据不确定。

## 9.3 治疗对 HFpEF 患者死亡率的影响

ACEI、ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂和 MRA 的试验均未能降低 HFpEF 或 HFmrEF 患者的死亡率。然而，对于 HFrEF、HFpEF 或 HFmrEF 老年患者，奈比洛尔可降低死亡或心血管住院的联合终点<sup>[173,312]</sup>，在治疗效果与 LVEF 之间没有显著的相互反应<sup>[313]</sup>。

## 9.4 其他考虑

房颤患者应接受抗凝治疗，以降低血栓栓塞事件的风险。抗血小板药物对此目的无效。肾功能不全在这组人群很常见，用 NOAC 可能为禁忌或增高出血的风险。

HFmrEF/HFpEF 伴房颤患者的最佳心室率尚未明确，积极的心率控制可能有害。地高辛、 $\beta$ 受体阻滞剂、减慢心率的 CCB 或这些药物的联合，应首选哪一种？尚未明确。维拉帕米或地尔硫卓不应与  $\beta$ 受体阻滞剂联用。推荐消融策略（肺静脉或房室结消融）治疗 HFpEF 和 HFmrEF 患者的证据尚不足。

间接证据表明，治疗 HFmrEF/HFpEF 患者的高血压，通常主要是收缩压，非常重要<sup>[127,317]</sup>。利尿剂、ACEI、ARB、和 MRA 看来都是适宜的药物，但  $\beta$ 受体阻滞剂对降低收缩压可能不太有效。一项最近的研究提示，伴有 HFpEF 或 HFmrEF 的高血压患者，如果他们正在接受 ACEI 和  $\beta$ 受体阻滞剂，就不应接受 ARB（坎地沙坦）<sup>[318]</sup>。

对于 HFpEF 和 HFmrEF 患者，一线口服降糖药应当是二甲双胍<sup>[319]</sup>（也见 11.6 节）。最近，一项恩格列净试验表明，该药可能通过诱导糖尿和渗透性利尿使患者的血压和体重下降。它的使用与心衰住院和心血管死亡率降低相关<sup>[130]</sup>。然而，积极的血糖处理可能是有害的<sup>[153,320]</sup>。

心肌缺血可能诱发病状、发病和死亡，故当评估患者时应予考虑。然而，只有经验性的证据表明，血运重建可改善症状或预后。心绞痛患者应按 HFrEF 患者同样的管理路径随访<sup>[112]</sup>。

HFpEF 和 HFmrEF 患者常有运动耐力受损，常伴有对运动的血压反应增强和变时性功能不全。对于 HFpEF 和 HFmrEF 患者，耐力/阻力联合训练看来是安全的，并可改善运动能力（表现为峰值氧耗量增加）、身体机能评分和舒张功能<sup>[307,321]</sup>。

## 10. 心律失常和传导障碍

动态 ECG 监测用于研究可能由于心律失常引起的症状<sup>[322-324]</sup>，但目前还缺乏支持对所有心衰患者常规、系统监测以检出快速型或缓慢型心律失常的证据。没有证据表明，基于常规动态 ECG 监测所做的临床决策可改善心衰患者的预后。

动态 ECG 记录在几乎所有心衰患者均可检出室性早搏。无症状性、非持续性室性心动过速的发作是很常见的，发作频率随着心衰和心室功能不全的严重程度而增多，并表明心衰患者的预后较差，但很难区别猝死与进展性心衰所致的死亡<sup>[316,325]</sup>。心动过缓和停搏也很常见，尤其是在夜间交感神经活性通常较低和副交感神经活性增高时；睡眠呼吸暂停可能也是一种促发因素<sup>[326-328]</sup>。心脏停搏与 CAD 伴左室功能不全患者的预后较差相关<sup>[329]</sup>。缓慢型心律失常可能是心衰猝死的重要原因<sup>[330]</sup>。



## HFpEF 和 HFmrEF 患者的治疗推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐对 HFpEF 和 HFmrEF 患者筛查心血管和非心血管共病，如果存在，只要有完全有效的干预就应当治疗，以改善症状、健康和/或预后。	I	C	
推荐用利尿剂治疗 HFpEF 和 HFmrEF 充血的患者，以缓解症状和体征。	I	B	178, 179

HFpEF=射血分数保留的心衰；HFmrEF=射血分数中间值的心衰

## 10.1 心房颤动（房颤）

房颤是心衰患者最常见的心律失常，无论伴随的 LVEF 水平如何；房颤增高血栓栓塞并发症的风险（特别是卒中）并可能损害心脏功能，导致心衰症状的加重<sup>[316]</sup>。房颤引起的偶发心衰有较良好的预后<sup>[331]</sup>，但确诊的心衰患者中新发的房颤预后较差，可能因为它是病重患者的一个标志物并且因为它损害心功能<sup>[332,333]</sup>。心室率持续大于 150 次/分可导致 HFrEF（心动过速性心肌病），随着室率控制和心律矫正可以缓解<sup>[334,335]</sup>。房颤应进行分类（即首次诊断的发作、阵发性、持续性、长期持续性或永久性房颤）并按当前的房颤指南来管理，要认识到实际发作持续时间的不确定性和既往未检出的发作<sup>[316]</sup>。

对伴有房颤的心衰患者，无论 LVEF 水平如何，尤其是首次诊断的房颤发作和阵发性房颤，要考虑如下问题<sup>[316]</sup>：

- 1) 识别潜在可纠正的病因（如甲状腺功能减低或甲状腺功能亢进、电解质紊乱、未控制的高血压、二尖瓣病变）和诱因（如近期手术、胸部感染或 COPD/哮喘加重、急性心肌缺血、酗酒），因为这些可决定管理策略；
- 2) 评估卒中风险和是否需要抗凝治疗；
- 3) 评估心室率和是否需要控制室率；
- 4) 评估心衰和房颤的症状。

欲详细了解，读者可参考 2016 ESC 房颤指南。

### 10.1.1 心衰患者房颤的预防

很多治疗心衰的药物包括 ACEI<sup>[336]</sup>、ARB<sup>[337]</sup>、β 受体阻滞剂<sup>[177,338]</sup>和 MRA<sup>[339,340]</sup>都会降低房颤的发生率，而伊伐布雷定可增高房颤发生率<sup>[341]</sup>。CRT 对房颤的发生几乎没有影响<sup>[342]</sup>。

胺碘酮会降低房颤发生率，诱导药物性心脏转复，在心脏转复后可使更多患者维持窦性心律，并可用于控制阵发性房颤患者的症状，如果 β 受体阻滞剂不能控制的话<sup>[343-346]</sup>。胺碘酮治疗阵发性或持续性房颤，以帮助达到窦性心律，和降低转复后不久的高复发率，一般应限于短期（<6 个月）使用。对于伴有房颤的心衰患者，决奈达隆是禁忌的<sup>[246,247,347]</sup>。

### 10.1.2 心衰患者中新发、快速房颤的管理

如果患者没有痛苦的心衰症状，那么，可以启动口服 β 受体阻滞剂治疗，以控制心室率。对于有显著充血但静息时仍然几乎没有症状的患者，启动口服或静脉注射地高辛治疗属于首选。对于血流动力学不稳定的患者，应经外周静脉注射地高辛或胺碘酮，但须格外小心以避免药液外渗到组织中；如静脉通路不明确，就不要用胺碘酮。胺碘酮的长期输入，只能通过中心静脉或长线静脉通路给予，以避免发生外周静脉炎。对于血流动力学衰竭的患者，推荐紧急电复律（见 12 节）。

## 对于伴快速型心室率房颤的心衰患者，在急性或慢性情况下启动治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
如果认为房颤引起了患者的血流动力学损害，推荐行紧急电复律，以改善患者的临床情况。	I	C	
对于 NYHA IV 级患者，除了治疗急性心衰外，为了减慢心室率，可以考虑静脉推注胺碘酮，或对未用地高辛的患者，静脉推注地高辛。	IIa	B	348, 349
对于 NYHA I-III 级患者，通常口服 $\beta$ 受体阻滞剂是安全的，因此，推荐作为一线治疗以控制心室率，只要患者的血容量正常。	I	A	177
对于 NYHA I-III 级患者，尽管用了 $\beta$ 受体阻滞剂，心室率仍较快，或 $\beta$ 受体阻滞剂不能耐受或有禁忌，应当考虑用地高辛。	IIa	B	197
对于强化室率或节律控制，药物治疗无效或不耐受，认为会成为起搏器依赖的患者，可以考虑行房室结导管消融，以控制心率和缓解症状。	IIIb	B	290
由于安全性担心，不推荐用决奈达隆治疗来改善心室率控制。	III	A	347

## 10.1.3 心室率控制

根据桡动脉搏动来评估心室率控制并不理想，特别是在心衰的患者，因为心室激动并非总是产生可触及的脉搏。室率控制应经 ECG 证实。一种可穿戴的装置可使静息、运动和睡眠期间的心室率得到评估，但常规监测的价值尚未明确。诸如起搏器、CRT 或 ICD 等植入装置也能用于测量心室率。

房颤伴心衰患者的最佳心室率是不明确的，但可以在 60-100 次/分之间<sup>[350,352-354]</sup>。一项试验表明达到 110 次/分的静息心室率仍然是可以接受的<sup>[198,202]</sup>，故 2016 年 ESC 房颤指南推荐这个域值作为室率控制治疗的目标<sup>[316]</sup>。然而，本工作组认为心衰患者较低的心室率（60-100 次/分）可能更好。心室率低于 70 次/分与预后不良相关<sup>[351]</sup>。这可以解释为什么按指南目标剂量滴定的  $\beta$  受体阻滞剂未能降低伴有房颤的 HFrEF 的发病率和死亡率<sup>[177]</sup>，还可解释在一些观察性房颤研究中报道的地高辛与不良预后之间的关系<sup>[355-357]</sup>。运动期间的最佳心室率也不明确，但可能在轻微运动时小于 110 次/分<sup>[354]</sup>。 $\beta$  受体阻滞剂、地高辛及其联合可用于控制心室率<sup>[358]</sup>。何种方法最佳尚不明确，但  $\beta$  受体阻滞剂作为一线药物似乎是安全的，即使尚不明确它们能否降低房颤患者的发病率和死亡率。 $\beta$  受体阻滞剂可降低活动期间的心室率，而地高辛在夜间发挥更大的作用<sup>[358]</sup>。持续性快速心室率可能表明存在甲状腺功能亢进或由于充血交感神经过度激活，对利尿剂可能有反应。虽然胺碘酮和非二氢吡啶类 CCB 可减慢心室率，但它们有更多的副作用，故对 HFrEF 患者一般应予避免，而对 HFpEF 和 HFmrEF 患者则不明确。在罕见情况下，心室率不能单凭药物控制到低于 100-110 次/分，故可考虑房室结消融和心室起搏；在这种情况下，对于 HFrEF 患者，应考虑用 CRT 代替传统的右室起搏。对静息心率小于 100-110 次/分的房颤患者，与单用药物治疗相比，除了注册中心的数据外，几乎没有证据支持房室结消融和 CRT 的策略（见 8.2 节）<sup>[281]</sup>。然而，对心室率快和症状难控制的患者，可以考虑房室结消融。此外，如果患者有植入 ICD 的适应证，房室结消融并植入 CRT-D 可能是一种首选，特别是有中重度症状的患者。

## 10.1.4 节律控制

## 对症状性心衰（NYHA II-IV 级）和左室功能不全而没有急性失代偿的房颤患者，节律控制管理策略的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于优化了药物治疗并充分控制了心室率，仍有持续性心衰症状和/或体征患者，可以考虑电复律或用胺碘酮药物复律，以改善症状。	Iib	B	344
对于优化了药物治疗并充分控制了心室率，仍有持续性心衰症状和/或体征患者，可以考虑房颤消融治疗，以恢复窦性心律改善症状。	Iib	B	279, 363
在成功地电复律前后，可以考虑用胺碘酮维持窦性心律。	Iib	B	342, 360
不推荐用决奈达隆，因为它增高心脏原因住院的风险和增高 NYHA III-IV 级患者过早死亡的风险。	III	A	247, 347
不推荐用 I 类抗心律失常药物，因为可增高过早死亡的风险。	III	A	248, 364, 365

对降低慢性心衰患者的死亡率或发病率而言，节律控制策略(包括药物或电复律)并不优于室率控制策略<sup>[359]</sup>。只有当房颤威胁生命时，紧急心脏复律才是指征，否则，在复律前心衰和心室率都应予以控制。节律控制策略最好保留给有可逆的房颤继发性原因(如甲亢)和明显诱因(如近期肺炎)以及优化了室率控制和心衰治疗，仍因房颤而有麻烦症状的患者。对伴有房颤的心衰患者使用 I 类抗心律失常药和决奈达隆可增加发病率和死亡率，故应当避免<sup>[246,247,347]</sup>。胺碘酮会使某些慢性房颤患者恢复窦性心律，可减轻阵发性房颤的症状，有助于自发性复律或电转复后维持窦性心律<sup>[343-346]</sup>。使用时，是否继续要用胺碘酮，应定期评估和调整。

除了心动过速诱发心肌病外，心衰时作为节律控制的一种策略，对心房和肺静脉的导管消融，其安全性和有效性目前尚未明确<sup>[316]</sup>。一项小型研究提示，房颤消融优于房室结消融和 CRT<sup>[360]</sup>。另一项研究纳入了 203 例持续性房颤、心衰和用了 ICD 或 CRT 的患者，表明房颤消融对纠正房颤优于胺碘酮，并可降低心衰住院和死亡率。2 项房颤消融与室率控制对比的小型研究，取得了减少手术并发症和改善症状的效果<sup>[278,279]</sup>。根据一篇纳入了 914 例患者的汇总分析，最近的证据表明，左室功能不全患者的房颤肺静脉消融，成功率令人鼓舞，改善了 LVEF 和作能力<sup>[361]</sup>。这些结果需要通过正在进行的 RCT 如 CASTLEAF<sup>[362]</sup>、AMICA 和 CABANA 来证实。

### 10.1.5 血栓栓塞的预防

伴有房颤的心衰患者一般应抗凝治疗并权衡获益与出血风险(使用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 和 HAS-BLED 评分)，并应按照 ESC 房颤指南的推荐进行评估<sup>[316]</sup>。相当一部分心衰患者的获益和风险评分均 $\geq 3$ ，表明在处方一种口服抗凝药之前，应慎重考虑；如果给了口服抗凝药，随后要定期复查并解决可纠正的出血危险因素。

对于伴非瓣膜性房颤的心衰患者，NOACs 为首选，因为与维生素 K 拮抗剂相比，NOACs 治疗心衰患者比没有心衰的患者，看来效果至少是一样的，而安全性更优(较少颅内出血)<sup>[316,366,367]</sup>，尽管对老年伴有肾功能差的心衰患者，存在安全性的担心<sup>[368,369]</sup>。对于有机机械心脏瓣膜或至少中度二尖瓣狭窄的心衰并发房颤患者，只应使用口服维生素 K 拮抗剂来预防血栓栓塞性卒中<sup>[370]</sup>。

## 预防症状性心衰（NYHA II-IV 级）伴阵发性、持续性或永久性房颤患者血栓栓塞的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于心衰患者，推荐用 CHA2DS2-VASc 和 HAS-BLED 评分工具，以分别评估血栓栓塞风险和口服抗凝剂相关的出血风险。	I	B	376, 377
对所有阵发性、持续性或永久性房颤患者，CHA2DS2-VASc 评分 $\geq 2$ ，没有禁忌证，无论采用心率还是节律管理策略（包括成功复律后），推荐用一种口服抗凝剂预防血栓栓塞。	I	A	372-375, 378, 379
对于用了机械瓣膜或至少中度二尖瓣狭窄的患者，NOAC 治疗是适应证。	III	B	
对于房颤 $\geq 48$ 小时、或房颤持续时间不明的患者，推荐在电复律或药物复律前 $\geq 3$ 周，按治疗剂量口服一种抗凝剂。	I	B	
对于没有用抗凝剂治疗 $\geq 3$ 周，因为威胁生命的心律失常需要紧急电复律或药物复律的患者，推荐静脉用肝素或低分子肝素和经食道超声心动图检查。	I	C	
对于慢性（急性事件后 $>12$ 个月）冠脉或其他动脉疾病，因为有严重出血的高风险，不推荐口服抗凝剂与抗血小板药联用。12个月后，最好单用口服抗凝剂治疗。	III	C	
对于伴有非瓣膜性房颤、根据 CHA2DS2-VASc 评分适合抗凝的心衰患者，应当考虑用 NOAC 而不是华法林抗凝，因为 NOAC 可降低卒中、颅内出血和死亡率，这超过胃肠道出血风险的增高。	IIa	B	367

CHA2DS2-VASc=充血性心力衰竭或左室功能不全；高血压；年龄 $\geq 75$ 岁（2分）；糖尿病；卒中（2分）-血管病变；年龄 65-74 岁；性别(女性)。HAS-BLED=高血压；肝肾功能异常（各项分）；卒中；出血史或出血倾向；不稳定的国际标准化比值（INR）；老年人（ $\geq 65$ 岁）；药物/酒精滥用。LMWH = 低分肝素。NOAC=非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药。

当肌酐清除率降低到 30-49mL/分时，达比加群的剂量应减为 110mg b.i.d.；当肌酐清除率为 30-50mL/分时，利伐沙班减为 15mg/日，依度沙班减为 30mg/日；如果患者有如下情况 2 项及以上：年龄 $\geq 80$ 岁、血清肌酐 $\geq 1.5$ mg/dL、或体重 $\leq 60$  kg，阿派沙班减为 2.5mg b.i.d.<sup>[370-375]</sup>。对症状性心衰伴阵发性或持续性或永久性房颤的患者，预防血栓栓塞的推荐总结呈现在推荐表中。为详细了解请参阅最近 ESC 的房颤指南<sup>[316]</sup>。

对于存在血栓栓塞和出血高风险的房颤患者，作为口服抗凝剂的一种替代，可以考虑房使用左房封堵装置，以避免抗凝所致的出血风险<sup>[381,382]</sup>。

## 10.2 室性心律失常

无症状性室性心律失常的初步处理是纠正电解质异常，特别是低血钾和低血镁，停用可激发心律失常的药物。对于 HFrEF 患者，优化 ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂、MRA 和沙库巴曲/缬沙坦等药物治疗，所有这些都降低猝死风险<sup>[174,177,383,384]</sup>。

尽管偶尔存在缺血诱发心律失常的病例，但心肌缺血诱发室性心律失常的临床相关性尚未明确。对 HFrEF 患者血运重建的随机试验没有降低总死亡率<sup>[107,385]</sup>，即使在心绞痛或心肌缺血患者亚组中也是如此<sup>[115,386]</sup>，但进一步分析确实表明猝死率降低<sup>[387]</sup>。

胺碘酮（通常与一种  $\beta$ 受体阻滞剂联用）可用于抑制症状性室性心律失常，但它可能不利地影响预后，特别是在比较严重的心衰患者<sup>[227,244]</sup>。其它的抗心律失常药应当避免<sup>[247]</sup>。对于伴有频繁复发室性快速心律失常的心衰患者，经导管射频消融修饰致心律失常的基质，可降低适当的 ICD 放电的次数，可用于终止心律失常风暴，因

此，对这类患者应当考虑。对于顽固性室性心律失常患者，推荐寻求心衰团队中电生理专家的建议。为详细了解情况建议读者参阅 ESC/EHRA 室性心律失常和猝死指南<sup>[260]</sup>。

#### 心衰患者室性心动过速管理的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于室性心律失常患者，应寻找并纠正潜在的加重或诱发因素（如低血钾、低血镁、持续性心肌缺血）	IIa	C	
对于伴室性心律失常的 HFrEF 患者，推荐用 $\beta$ 受体阻滞剂、MRA 和沙库巴曲/缬沙坦治疗，以降低猝死风险。	I	A	162, 170-175
对选择的 HFrEF 患者，推荐植入 ICD 或 CRT 装置。	I	A	
为了降低用了 ICD（或不适合用 ICD）患者的复发性症状性心律失常，应当考虑几种策略，包括关注危险因素和优化心衰的药物治疗、胺碘酮、导管消融和 CRT。	IIa	C	
不推荐常规用抗心律失常药治疗伴有无症状室性心律失常的心衰患者，因为存在安全性担心（加重心衰、致心律失常和死亡）。	III	A	247, 248, 364, 365

### 10.3 症状性心动过缓、心脏停搏和房室传导阻滞

ESC 起搏和 CRT 指南推荐，当心脏停搏超过 6 秒时，甚至与症状无关时，要进行干预<sup>[389]</sup>。然而，这些推荐主要是为没有明显心功能不全的患者提出来的，对于 HFrEF 患者，更短的停搏就可能需要干预<sup>[329]</sup>。在 ECG 监测中，如果检出停搏大于 3 秒，应检查所用的药物，并对下列药物减量或停用：首先是减慢心率的 CCB，然后是胺碘酮、地高辛和伊伐布雷定。对房颤患者，可以考虑减少  $\beta$  受体阻滞剂的剂量，让白天静息心室率升到 70-90 次/分，因为  $\beta$  受体阻滞剂缺乏改善房颤患者预后的证据<sup>[177]</sup>。对于有停搏的窦性心律患者，应避免  $\beta$  受体阻滞剂减量，除非停搏有症状、较长时间或频繁发生，在这种情况下减量有相对优点，可以考虑停用  $\beta$  受体阻滞剂和双心室起搏。然而，在没有常规起搏适应证的情况下，单纯为了允许启动或调整  $\beta$  受体阻滞剂治疗，缺乏支持心脏起搏的证据，故这一策略不予推荐。伴有高度房室传导阻滞的 HFrEF 患者，CRT 优于右室起搏（8.2 节）。当心动过缓或停搏的病因是窦房结病变而房室传导正常时，避免诱发心室收缩不同步的治疗策略就成为首选，尽管对于心衰患者支持这一专家意见的临床试验证据不强。对其他起搏适应证，请参阅 ESC 起搏和 CRT 指南<sup>[389]</sup>。

## 心衰患者心动过缓的管理推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
ECG 上出现>3 秒的心脏停搏、或心动过缓有症状、窦性心律静息心率<50 次每分、或房颤心律<60 次每分，应当考虑是否需要处方减慢心率的药物；窦性心律患者 β 受体阻滞剂应当减量或万不得已才停用。	IIa	C	
尽管调整了减慢心率的药物，对于有症状、长期或频发停搏的患者，下一步可以考虑停用 β 受体阻滞剂或起搏治疗。	IIb	C	
在缺乏起搏治疗适应证的情况下，不推荐单纯为允许 β 受体阻滞剂的启动和调整而植入起搏器。	III	C	
对于需要起搏治疗、有高度房室传导阻滞的 HFrEF 患者，推荐用 CRT 而不是右室起搏。	I	A	274, 275, 290
对于需要起搏治疗而没有高度房室传导阻滞的 HFrEF 患者，应当考虑避免诱导或加重心室不同步的起搏模式。	IIa	C	

## 11. 共病

## 11.1 心力衰竭与共病

心衰的共病具有极大的重要性(表 11.1),可能影响心衰的治疗(如,有严重肾功能不全的患者不能用 ACEI)(见第 7 节)。用于治疗共病的药物可能引起心衰加重(如,治疗类风湿性关节炎的非甾体类抗炎药、某些抗癌药)(见第 7 节)。共病的管理是心衰患者整体护理的重要组成部分(见 14 节)。很多共病由共病领域的专家主动管理,这些医生会遵循其自身专家的指南。当前的指南确定心衰的存在,应改变通常治疗共病的方式。这可能是因为当心衰存在时,安全性或有效性是不同的(或可能只是不明),或因为在心衰人群中特定效果(有益或有害)的证据是不同的。与 HFrEF 患者相比, HFpEF 患者的共病患病率更高,其中很多可能促进这种综合征的进展<sup>[398]</sup>。

## 11.2 心绞痛和冠心病

## 11.2.1 药物管理

β 受体阻滞剂和选定的患者用伊伐布雷定<sup>[180]</sup>是控制心绞痛有效的药物,也是 HFrEF 治疗的基本组成部分。它们还可用于缓解 HFpEF 患者的心绞痛,尽管这从来没有被正式测试过。在 SIGNIFY 试验中,伊伐布雷定治疗没有心衰的、活动受限的心绞痛患者,可增加心血管死亡或非致命性心梗的风险,故在这种情况下不予推荐<sup>[399]</sup>。

对于伴心绞痛的心衰患者,在 β 受体阻滞剂的基础上,加用曲美他嗪显示有益的作用<sup>[400-406]</sup>。有数据表明,曲美他嗪可改善 HFrEF 患者的 NYHA 功能分级、运动时间和左室功能<sup>[402-406]</sup>。在相当多的 HFrEF 或左室功能不全患者中,已经研究了一些其他有效的抗心绞痛药物,并显示是安全的[如氨氯地平<sup>[215,407]</sup>、尼可地尔<sup>[408]</sup>和硝酸酯<sup>[183,184,409]</sup>]。其他抗心绞痛药物如雷诺嗪治疗 HFrEF 患者的心绞痛,安全性尚不明确,而另一些药物特别是地尔硫卓和维拉帕米治疗 HFrEF 患者被认为是不安全的(尽管它们可用于治疗 HFpEF)<sup>[214]</sup>。二氢吡啶类 CCB 都可增强交感张力,其治疗 HFrEF(氨氯地平<sup>[215]</sup>和非洛地平<sup>[216]</sup>除外)和 HFpEF 的安全性尚不明确。

## 11.2.2 心肌血运重建

心衰患者冠脉造影的适应证,请参阅 5.8 节。

经皮和外科血运重建是缓解 HFpEF 患者心绞痛互补的方法，但这些干预是否能改善预后尚未完全清楚。最近 ESC 关于血运重建的指南推荐，对左主干显著狭窄和相当于左主干（左前降支和左旋支近端狭窄）的患者，可行冠状动脉旁路移植术（CABG）以改善预后<sup>[112,113]</sup>。然而，人们需要意识到，由于缺乏纳入明确定义心衰患者的研究，故这一推荐只是根据专家意见。根据 STICH 试验的结果[排除了有左主干病变和加拿大心血管学会(CCS)心绞痛分级 III-IV 级的患者]，对 HFrEF、明显冠心病（左前降支或多支病变）和 LVEF≤35%的患者，也推荐 CABG 以降低死亡率和心血管原因住院率<sup>[385]</sup>。有心功能不全但心肌活力大于 10%的患者，更可能从心肌血运重建获益（而≤10%的患者不可能获益），但这种选择患者行血运重建的方法是未经证实的。在 STICH 试验中，心肌活力的存在和左室重构的严重程度都不能识别可从 CABG 获益的患者<sup>[118]</sup>。评估心肌活力的技术评价，请参阅第 5 节。

**表 11.1 共病在心力衰竭患者中的重要性**

推荐
1. 干扰心衰的诊断过程（如，作为呼吸困难一个潜在混杂因素的 COPD）。
2. 加重心衰症状和进一步损害生活质量。
3. 作为 1-3 个月内主要的住院原因，构成住院和死亡负担。
4. 可能影响心衰治疗药物的使用（如，在一些严重肾功能不全的患者 RAAS 抑制是禁忌的；在哮喘患者 β 受体阻滞剂是相对禁忌的）。
5. 心衰的循证治疗更多受限，因为共病是心衰试验主要的排除标准；因此，在共病存在时，干预的有效性和安全性通常是缺乏的。
6. 用于治疗共病的药物可能引起心衰恶化（如治疗关节炎的非甾体抗炎药和某些抗癌药）。
7. 用于治疗心衰的药物与用于治疗共病的药物相互反应，导致疗效降低、安全性差和副作用的发生（如治疗 HFrEF 的 β 受体阻滞剂和治疗 COPD 和哮喘的 β 受体兴奋性） <sup>[391,395,396]</sup> 。

STICH 试验的事后分析显示，存在可诱发的心肌缺血（经放射核素负荷试验或多巴酚丁胺负荷超声心动图）或心绞痛都不能识别预后不良和从 CABG 获益大于 OMT 的患者<sup>[115,386]</sup>。然而，CABG 确实比单用药物治疗能更大程度地缓解心绞痛。

## 治疗稳定性心绞痛伴症状性(NYHA II-IV 级) HFrEF 患者的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
<b>第 1 步</b>			
推荐用一种 $\beta$ 受体阻滞剂（以循证剂量或最大耐受剂量）作为首选的一线治疗，因为其治疗相关的获益（降低住院风险和过早死亡风险），以缓解心绞痛。	I	A	167-173
<b>第 2 步：在 <math>\beta</math> 受体阻滞剂基础上或如果 <math>\beta</math> 受体阻滞剂不能耐受</b>			
对于适合的 HFrEF 患者（窦性心律，心率 $\geq$ 70 次每分），按 HFrEF 管理指南推荐，作为一种抗心绞痛药物，应当考虑用伊伐布雷定。	IIa	B	180, 410, 411
<b>第 3 步：缓解心绞痛症状的其他药物——除了不推荐任何联合治疗</b>			
应当考虑短效口服或经皮用硝酸酯（有效的抗心绞痛治疗，对心衰患者是安全的）。	IIa	A	183, 184, 409
应当考虑长效口服或经皮用硝酸酯（有效的抗心绞痛治疗，对心衰没有广泛研究）。	IIa	B	183, 184
尽管用了 $\beta$ 受体阻滞剂（或另一类）心绞痛仍持续存在，为缓解心绞痛，可以考虑用曲美他嗪（有效的抗心绞痛治疗，对心衰患者是安全的）。	IIb	A	400-403
对于不能耐受 $\beta$ 受体阻滞剂的患者，为缓解心绞痛，可以考虑用氨氯地平（有效的抗心绞痛治疗，对心衰患者是安全的）。	IIb	B	215, 407
对于不能耐受 $\beta$ 受体阻滞剂的患者，为缓解心绞痛，可以考虑用尼可地尔（有效的抗心绞痛治疗，对心衰患者的安全性不明）。	IIb	C	
对于不能耐受 $\beta$ 受体阻滞剂的患者，为缓解心绞痛，可以考虑用雷诺嗪（有效的抗心绞痛治疗，对心衰患者的安全性不明）。	IIb	C	
<b>第 4 步：心肌血运重建</b>			
尽管用了抗心绞痛药物治疗心绞痛仍持续存在，推荐心肌血运重建。	I	A	385, 412, 413
尽管用了 $\beta$ 受体阻滞剂、伊伐布雷定和一种其他的抗心绞痛药物（除了下述不推荐的联合），心绞痛仍持续存在，可以考虑心肌血运重建的替代： $\geq$ 3 种以上所列抗心绞痛药物的联合。	IIb	C	
下述是不推荐的：			
(1) 由于安全性未明，伊伐布雷定、雷诺嗪和尼可地尔的任意联合；	III	C	
(2) 尼可地尔和硝酸酯的联合（因为缺乏额外的效果）。	III	C	
不推荐地尔硫卓和维拉帕米，因为有负性肌力作用和恶化心衰的风险。	III	C	214

应当由心脏团队在仔细评估了患者的临床情况、冠脉解剖、预期的血运重建完整性、并存的瓣膜病变和共病后，才做出 CABG 和 PCI 的选择。

### 11.3 恶病质和肌少症

恶病质是一种影响身体各个部分[即瘦肉组织（骨骼肌）、脂肪组织（能量储存）和骨组织（骨质疏松）]的全身性消耗过程。可见于 5-15% 的心衰患者，特别是 HFrEF 和较严重的患者<sup>[414-416]</sup>。这种严重的并发症与症状更



重、功能能力减退、频繁住院和生存率降低相关。心衰性恶病质的定义是：在既往 6-12 个月内，非故意、非水肿性体重减轻 $\geq 6\%$ 的总体重。据此，可作出诊断<sup>[414-417]</sup>。

其原因是多方面的，个别患者的原因可能难以确定。常见原因可能包括：促炎症性免疫反应、神经激素失调、营养不良、吸收不良、热量和蛋白质平衡受损、合成代谢激素抵抗、合成代谢驱动力降低、长期卧床、体能减退以及特有的分解代谢/合成代谢不平衡<sup>[418]</sup>。如伴有活动受损和症状时，骨骼肌消耗（肌肉减少症）见于 30-50% 的 HFrEF 患者<sup>[419]</sup>。在其最严重的类型中，恶病质与虚弱、发病率和死亡率增高相关<sup>[420]</sup>。

潜在的治疗包括食欲刺激剂、运动训练、包括睾酮在内的合成代谢药物，联合应用营养补充剂和抗分解代谢干预，尽管尚未证明可获益和其安全性不明<sup>[421]</sup>。

## 11.4 癌症

某些化疗药物可引起或加重左室收缩功能不全和心衰。其中公认的是蒽环类（如阿霉素）、曲妥珠单抗和酪氨酸激酶抑制剂<sup>[397,422]</sup>。最近一篇 Cochrane 综述发现，对于接受蒽环类的患者，右丙亚胺可提供心脏保护<sup>[423]</sup>。如果可用心肌应变成像，对于接受心脏毒性化疗的患者，在治疗前和治疗后评估 LVEF 是至关重要的，详见别处<sup>[397,422]</sup>。基于年龄、化疗细节、基线心血管状态和其他合并症，已经开发出可识别曲妥珠单抗治疗时，存在发生心衰风险的乳腺癌女性的风险评分系统，这可能有帮助<sup>[424]</sup>。对于发生了中重度左室收缩功能不全的患者，应停用化疗并开始 HFrEF 治疗。如果左室功能改善，进一步化疗的风险和获益需要重新考虑<sup>[397,425,426]</sup>。纵膈照射也可引起各种长期心脏并发症。心脏标志物（利钠肽和肌钙蛋白）可用于识别存在心脏毒性高风险的患者，并有助于监测心脏细胞毒性药物的使用和剂量<sup>[397,425,426]</sup>。

## 11.5 中枢神经系统（包括抑郁、卒中和自主神经功能不全）

卒中和心衰通常共存，因为其共享的危险因素叠加在一起。两者都可使预后不良。卒中可使心衰患者自我管理更困难。高危卒中患者的管理可能需要平衡抗凝和抗血小板的风险。

在 HFrEF 患者尤其是严重时，自主神经功能不全是常见的<sup>[427]</sup>。连同低血压一起，自主神经功能不全较易引起昏倒和损伤，并能干扰  $\beta$  受体阻滞剂、ACEI、ARB 和 MRA 的最佳剂量。利尿剂要减量以减轻体位性低血压的严重性。

抑郁是常见的，并与心衰不良的临床状态和预后相关<sup>[428-430]</sup>。它还可引起依从性差和社交孤立。高度怀疑时需要做出诊断，尤其是老年人。常规使用已经验证的问卷是良好的实践。直到现在，贝克抑郁量表（BDI）和心脏抑郁量表已被正式确认为评估心衰患者抑郁情绪的可靠工具<sup>[431,432]</sup>，但其他量表（如老年抑郁量表、汉密尔顿抑郁量表、医院焦虑和抑郁量表）在这组患者中也广泛应用。

心理干预、运动训练和药物治疗伴有抑郁的 HFrE 患者是有帮助的<sup>[433]</sup>。对心衰伴重度抑郁患者进行的超越标准治疗和结构性教育方案的认知行为治疗，能够减轻抑郁严重性、焦虑和疲乏症状、以及改善社会功能、精神状态和心衰相关的生活质量<sup>[434]</sup>。

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂被认为是安全的，虽然舍曲林抗抑郁心脏发作随机试验没有证实舍曲林治疗 HFrEF 患者，能比安慰剂更多地减轻抑郁症状或改善心血管状态，但这项试验没有足够的把握度证明后者<sup>[435]</sup>。同样，艾司西酞普兰治疗伴有抑郁的 HFrEF 患者，与安慰剂相比，在 24 个月的随访期内，对抑郁和临床预后没有影响。重要的是，三环类抗抑郁药应当避免，因为其可引起低血压、心衰恶化和心律失常<sup>[429,435]</sup>。

## 11.6 糖尿病（DM）

在心衰患者中，血糖异常和 DM 是很常见的，而 DM 与功能状态更差和不良预后相关。无论 DM 是否存在，降低 HFrEF 患者发病率和死亡率的干预，可带来相似获益<sup>[320]</sup>。例如，无论患者是否有 DM， $\beta$  受体阻滞剂都同样改善预后，尽管不同的  $\beta$  受体阻滞剂对血糖指数的影响可能不同<sup>[436]</sup>。

严格的血糖控制是否能降低心衰患者的心血管事件风险尚不明确<sup>[437]</sup>。在没有进行 DM 治疗的心衰患者中，

较高的糖化血红蛋白 A1c 与更多的心血管事件风险相关<sup>[438,439]</sup>，但是一旦开始了 DM 的治疗就可能不是这种情况<sup>[439]</sup>。

对于合并 DM 的心衰患者，应逐步而适当地达到血糖控制，首选已被证明安全有效的药物如二甲双胍。与既往的认识不同，二甲双胍用于 HFrEF 患者是安全的，且应成为 HFrEF 患者首选的治疗<sup>[440,441]</sup>，但禁用于有严重肝肾功能损害的患者，因为存在乳酸性酸中毒的风险。

1 型 DM 患者和伴胰岛 β 细胞耗竭、要治疗症状性高血糖的 2 型 DM 患者，需要用胰岛素。然而，胰岛素是一种强有力的储钠激素，当伴有尿糖减少时，可加重液体潴留导致心衰恶化。磺脲类衍生物也与心衰恶化风险增高相关，应当慎用。

噻唑烷二酮类（格列酮类）可引起钠水潴留并增高心衰恶化和住院风险，故对心衰患者不予推荐<sup>[209,210]</sup>。二肽基肽酶-4 抑制剂（DPP4，格列汀类）可增加肠促胰素分泌，从而刺激胰岛素释放；而长效胰高血糖素样肽 1（GLP-1）受体激动剂，通过肠促胰素模拟起作用，可改善血糖指数，但不能降低且可能增高心血管事件和心衰恶化的风险<sup>[320,442,443]</sup>。重要的是，关于格列汀类和 GLP-1 类似物治疗心衰患者的安全性，还没有数据。

最近，恩格列净，一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂，治疗存在心血管高风险其中一些有心衰的 DM 患者，可减少心衰住院和死亡率，但不降低心梗和卒中率<sup>[130]</sup>。在缺乏用本组药物进行其他研究的情况下，用恩格列净获得的结果，不能作为是类效应的证明。

随着血糖紊乱的发展，应根据心脏情况做出血糖控制的判断，如果要处方新的抗糖尿病药物，应由心衰团队进行密切监测。

## 11.7 勃起功能障碍

勃起功能障碍是心衰男性患者一项常见而重要的生活质量组成部分<sup>[444,445]</sup>。其治疗应包括基础心血管病和其他共病（如 DM）的优化治疗，并缓解焦虑和抑郁症状。用于心衰治疗的某些药物（如噻嗪类利尿剂、螺内酯和 β 受体阻滞剂）可能加重勃起功能障碍<sup>[444,445]</sup>。5-型磷酸二酯酶抑制剂（PDE5Is）已被证明具有有利的血流动力学和抗重构作用，并可改善 HFrEF 患者的运动能力和生活质量<sup>[446,447]</sup>，但其在正在服硝酸酯类的患者属禁忌。

## 11.8 痛风和关节炎

高尿酸血症和痛风在心衰患者中是很常见的，并可能由于利尿治疗引起或加重。高尿酸血症与 HFrEF 患者的不良预后相关<sup>[448]</sup>。当前，欧洲抗风湿联盟(EULAR)的痛风管理指南推荐，对于有复发性急性发作、关节病变、痛风石或痛风影像学改变的患者，降尿酸治疗(ULT)是指征，旨在维持血尿酸水平低于单钠尿酸盐的饱和点 $[<357\text{mmol/L}(<6\text{mg/dL})]$ <sup>[449]</sup>。

黄嘌呤氧化酶抑制剂（别嘌醇）可用于预防痛风，尽管其在 HFrEF 的安全性未明<sup>[450]</sup>。痛风发作用秋水仙碱治疗比非甾体类抗炎药更好（但秋水仙碱不能用于严重肾功能不全的患者，并可能引起腹泻）。关节内注射糖皮质激素治疗单关节痛风是另一种方法，但全身用糖皮质激素可引起水钠潴留。

关节炎是一种常见的共病，而且是自服或处方服用能恶化肾功能和心衰的药物，特别是非甾体类抗炎药的常见原因。类风湿性关节炎与 HFpEF 的风险增高相关。对于心衰患者，通常给予类风湿性关节炎患者改变病程的药物，其安全性尚不明确。

## 11.9 低钾血症和高钾血症

低钾和高钾都与心衰和很多用于心衰治疗的药物相关<sup>[451]</sup>。两者都能加重室性心律失常。

袢利尿剂和噻嗪类利尿剂可降低血钾，而 ACEI、ARB 和 MRA 都能升高血钾。阿米洛利和氨苯喋啶有时用作难治性水肿的辅助利尿并有助于预防低钾血症。低钾血症的治疗包括推荐高钾食物或处方钾补充剂。

急性高钾血症状 ( $\geq 6.0\text{mmol/L}$ ) 的处理需要短期停用保钾药物和 RAAS 抑制剂，但停药时间应尽量短，RAAS

抑制剂应慎重地尽快重新使用，同时监测血钾水平。一篇 Cochrane 综述<sup>[452]</sup>没有发现任何紧急治疗高钾血症方案主要预后获益的试验证据。两种新的钾粘合剂（patiomer 和锆硅酸钠）当前正在监管部门的考虑之中<sup>[453,454]</sup>。来自心衰患者的初步结果是可用的，证实了这些治疗降低血钾<sup>[455]</sup>和预防伴有慢性肾病的心衰患者，在用 RAAS 治疗的情况下，复发高钾血症的效果<sup>[456]</sup>。

### 11.10 高脂血症

低密度脂蛋白胆固醇升高在 HFrEF 患者中是不常见的，严重 HFrEF 患者通常低密度脂蛋白浓度较低，这与不良预后相关。在 2 项大型 RCT 中，瑞舒伐他汀治疗伴或不伴缺血性心脏病的患者，未能降低发病率/死亡率一级复合终点，但也不增高风险，可能减少住院<sup>[205,457]</sup>。因此，对于大多数心衰患者，没有证据推荐启动他汀治疗。然而，对于因为 CAD 已经用了他汀的患者，可以考虑继续这种治疗。

### 11.11 高血压

#### 治疗稳定性心绞痛伴症状性(NYHA II-IV 级) HFrEF 患者的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
<b>第一步:</b>			
为了降低血压，推荐 ACEI（或 ARB）、β 受体阻滞剂或 MRA（或一种联合）分别作为一线、二线和三线治疗，因为其与 HFrEF 患者获益相关（降低死亡和住院风险）。它们对 HFrEF 是安全的。	I	A	2,164,165, 167,168, 171-174,182,461-463
<b>第二步:</b>			
尽管用了 ACEI（或代之以 ARB，但不能与 ACEI 一起用）、β 受体阻滞剂和 MRA 治疗，血压仍不达标，推荐用噻嗪类利尿剂（或者如患者正在用噻嗪类利尿剂治疗，转换为袢利尿剂）。	I	C	
<b>第三步:</b>			
尽管用了 ACEI（或代之以 ARB，但不能与 ACEI 一起用）、β 受体阻滞剂、MRA 和利尿剂联合治疗，血压仍不达标，推荐用氨氯地平或胍苯哒嗪。	I	A	183,184, 215,409
尽管用了 ACEI（或代之以 ARB，但不能与 ACEI 一起用）、β 受体阻滞剂、MRA 和利尿剂联合治疗，血压仍不达标，应当考虑用非洛地平。	IIa	B	216
不推荐用莫索尼定降低血压，因为对 HFrEF 患者的安全性顾虑（增高死亡率）。	III	B	460
不推荐用 α 受体阻滞剂降低血压，因为对 HFrEF 患者有安全性顾虑（神经激素激活、液体潴留、加重心衰）。	III	A	485,464, 465
不推荐用地尔硫卓和维拉帕米治疗 HFrEF 患者的血压，因为其有负性肌力作用和加重心衰的风险。	III	C	214

高血压与发生心衰风险增高相关；降压治疗可显著降低心衰的发生率（有一个例外，α 受体阻滞剂预防心衰不如其他降压药有效）<sup>[458]</sup>。最近一项前瞻性队列研究表明，在伴有心衰的人群中，基线收缩压、舒张压和脉压较高与不良事件率较高相关，这进一步支持对这个人群众优化血压控制的重要性<sup>[459]</sup>。血压控制是心衰患者整体管理的组成部分。

负性肌力性钙通道拮抗剂（即地尔硫卓和维拉帕米）不应用于治疗 HFrEF 患者的高血压（但治疗 HFpEF 患者被认为是安全的），莫索尼定在 HFrEF 患者也应避免，因为在一项 RCT 中它增高患者的死亡率<sup>[460]</sup>。如果用

ACEI（或 ARB）、 $\beta$  受体阻滞剂、MRA 和利尿剂未能控制血压，那么，肼苯哒嗪和氨氯地平<sup>[215]</sup>（或非洛地平）<sup>[216]</sup>是另外的已被证明对收缩性心衰安全的降压药。在高血压指南中推荐的血压目标值<sup>[317]</sup>适用于心衰患者。在 HFrEF 患者中，只要优化了心衰的治疗，控制不了的高血压是很罕见的。相反，在 HFpEF 患者中，高血压的治疗则是一个重要的问题。对于急性心衰患者，推荐静脉滴注硝酸酯（或硝普钠）以降低血压（见 12 节）。

### 11.12 铁缺乏和贫血

在心衰患者中铁缺乏是常见的，因为心衰伴有其他慢性病，心衰可引起贫血和/或不伴贫血的骨骼肌功能不全<sup>[466]</sup>。在心衰人群中，铁缺乏与不良预后相关<sup>[467,468]</sup>。有 2 项 RCT 专门研究了静脉内补铁治疗伴有铁缺乏（血清铁蛋白 $<100\text{mg/L}$  或铁蛋白在  $100\text{-}299\text{mg/L}$  之间而转铁蛋白饱和度 $<20\%$ ）伴或不伴贫血的心衰患者<sup>[469,470]</sup>。应用静脉补铁治疗贫血或非贫血的心衰患者，FAIR-HF 试验<sup>[471]</sup>证明可改善患者自我报告的全身评估、生活质量和 NYHA 分级（超过 6 个月）；在 CONFIRM-HF 试验<sup>[470]</sup>可改善运动能力 24 周。对 CONFIRM-HF 试验的二级终点进行分析，发现静脉补铁治疗缺铁的 HFrEF 患者，可降低心衰住院风险。一篇静脉补铁治疗铁缺乏的 HFrEF 患者达 52 周的汇总分析显示，可降低住院率并改善心衰症状、运动能力和生活质量<sup>[472]</sup>。因此，静脉补铁治疗可带来功能能力、症状和生活质量的持续改善。治疗还可显著降低因心衰恶化住院、死亡数和不良事件发生率相似。静脉补铁试验既不能有把握地检验对主要预后的影响，也未能分别评估治疗贫血与非贫血患者的效果。治疗 HFpEF/HFmrEF 患者铁缺乏的效果，和补铁治疗 HFrEF、HFmrEF 或 HFpEF 的长期安全性不明。静脉补铁治疗血红蛋白 $>15\text{g/dL}$  的心衰患者的安全性不明<sup>[469,470]</sup>。需要筛查铁缺乏患者任何潜在可治疗/可逆转的原因（如胃肠道出血）。

#### 心衰患者其他共病治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
<b>铁缺乏</b>			
对于症状性 HFrEF 伴铁缺乏（血清铁蛋白 $<100\text{mg/L}$ 或铁蛋白在 $100\text{-}299\text{mg/L}$ 之间且转铁蛋白饱和度 $<20\%$ ）的患者，应当考虑应用静脉补铁药物，以缓解心衰症状、改善运动能力和生活质量。	<b>IIa</b>	<b>A</b>	469,470
<b>糖尿病：</b>			
对于 DM 伴心衰的患者，应当考虑用二甲双胍作为血糖控制的一线治疗，除非有禁忌证。	<b>IIa</b>	<b>C</b>	440,441

贫血（定义为血红蛋白浓度男性 $<13.0\text{g/dL}$ ，女性 $<12.0\text{g/dL}$ ）在心衰患者中是常见的，特别是住院的患者。贫血在女性、老年人和有肾损害的患者中更常见，并与严重心肌重构、炎症和容量负荷过重相关<sup>[474]</sup>。贫血可引起严重的症状、不良的功能状态、心衰住院的更大风险并降低生存率。寻找任何贫血原因（如隐性失血、铁缺乏、B12/叶酸缺乏、血液恶病质）的诊断检查是指征，虽然在很多患者会找不到特定的原因。红细胞生成刺激药物-阿尔法达贝泊汀-不能改善伴轻到中度贫血的 HFrEF 患者的临床预后，但可导致过多的血栓栓塞事件，因此，不予推荐<sup>[475]</sup>。

### 11.13 肾功能不全（包括慢性肾病、急性肾损伤、心肾综合征和前列腺梗阻）

心衰和 CKD 常常并存，共享很多危险因素（DM、高血压、高脂血症）并相互反应使预后恶化<sup>[476,477]</sup>。CKD 一般定义为  $\text{eGFR}<60\text{ mL/min/1.73m}^2$  及/或存在白蛋白尿（白蛋白/肌酐比值：高  $30\text{-}300$  或极高 $>300\text{mg/1g}$ ）。严重肾功能不全（ $\text{eGFR}<30\text{mL/min/1.73m}^2$ ）的患者，统统被从随机对照试验中排除，因此，对这些患者缺乏循证治疗的证据。

## 心衰患者中其他共病不推荐的治疗

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
<b>睡眠呼吸暂停</b>			
不推荐伴有主要为中枢性睡眠呼吸暂停的 HFrEF 患者使用匹配伺服通气, 因为可增高全因死亡率和心血管死亡率。	III	B	473
<b>糖尿病</b>			
不推荐心衰患者使用噻唑烷二酮类 (格列酮), 因为其增高心衰恶化和住院风险。	III	A	209,210
<b>关节炎</b>			
不推荐心衰患者用非甾体类抗炎药或环氧化酶-2 抑制剂治疗, 因为其增高心衰恶化和住院风险。	III	B	211-213

肾功能进一步恶化, 称为恶化的肾功能 (WRF), 用于指血清肌酐通常 >265 mmol/L (3 mg/dL) 及/或增高 25% 或 GFR 降低 20%。显然, 这些细小变化的重要性在于它们是频繁发生的, 可促进 CKD 的发生和进展<sup>[478]</sup>, 结果能恶化心衰的预后。急性心衰住院期间的肌酐升高并非总与临床相关联, 特别是经过适当地减充血、利尿和血液浓缩时<sup>[479]</sup>。

血清肌酐的大量增加, 称之为急性肾损伤 (AKI), 在心衰时相对少见, 可能与利尿治疗联用其他潜在肾毒性药物如某些抗生素 (庆大霉素和甲氧苄胺嘧啶)、对比剂、ACEI、ARB、NSAID 等相关。如果它们经肾排泄, 其中这些相关的药物可能发生积蓄。在心衰时, WRF 相对常见, 特别是在启动和滴定 RAAS 抑制剂治疗期间。尽管 RAAS 抑制剂通常引起心衰患者的 GFR 降低的这一事实, 但这种降低通常是小的, 不应导致治疗的停止, 除非有显著的降低, 因为对这些患者的治疗获益可能主要是维持<sup>[480]</sup>。当血清肌酐发生大量增加时, 应小心彻底评估患者, 包括评估可能的肾动脉狭窄、过多的高血容量和低血容量、合并用药和高钾血症, 这些通常与 WRF 伴随发生。

利尿剂, 特别是噻嗪类, 但还有袢利尿剂, 治疗 GFR 极低的患者可能是不太有效的, 如果使用应适当调整剂量 (达到同样效果要用较大剂量)。肾排泄的药物 (如地高辛、胰岛素和低分子量肝素) 可在肾功能损害的患者中积蓄。伴有冠脉或外周动脉疾病的患者, 当他们进行对比剂增强的血管造影时, 存在急性肾功能不全的风险 [对比剂引起的急性肾损伤 (CI-AKI)]。肾功能不全和 WRF 在急性心衰一节进一步讨论 (见 12 节)。

前列腺梗阻在老年男性中常见, 可能干扰肾功能; 因此, 在伴有 WRF 的心衰男性中应当排除它。α 受体阻滞剂可引起低血压和水钠潴留, 对 HFrEF 患者可能是不安全的<sup>[458,464,465]</sup>。由于这些原因, 5-α-还原酶抑制剂一般是心衰患者前列腺梗阻首选的药物治疗。

### 11.14 肺病 [包括支气管哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)]

在心衰患者中, 由于症状和体征的重叠, COPD 和哮喘的诊断可能是困难的, 而对呼吸量测定法的解释也是一个问题, 特别是在 HFpEF 患者<sup>[48,49,391]</sup>。心衰患者中的 COPD (和哮喘) 可能被过多诊断<sup>[481]</sup>。呼吸量测定法应当在患者已经稳定且血容量正常至少 3 个月才做, 以避免肺充血引起肺泡和支气管劳力性梗阻的混杂影响<sup>[482]</sup>。确诊或误诊 COPD 都与 HFrEF 患者不良功能状态和不良预后相关。

β 受体阻滞剂只有对哮喘是相对禁忌的, 但对 COPD 不是禁忌, 但更具选择性的 β<sub>1</sub> 受体阻滞剂 (即比索洛尔、琥珀酸美托洛尔或奈比洛尔) 是首选的药物<sup>[48,49,391]</sup>。如药品仿单中所述, β 受体阻滞剂对哮喘的禁忌, 是根据上世纪 80 年代和 90 年代后期发表的、对有严重哮喘的年轻患者, 用很高的起始剂量的一些小样本系列。

在临床实践中，起初用小剂量的心脏选择性的 $\beta$ 受体阻滞剂，同时监测气道梗阻的体征（气喘、呼吸急促伴呼气延长），可允许对 HFrEF 患者进行非常有效的 $\beta$ 受体阻滞剂治疗，特别是对真正严重哮喘并不常见的老年患者。因此，根据 2015 年 GINA 全球策略报告<sup>[395,396]</sup>，哮喘不再是绝对禁忌证，但这些药物只应当通过专家权衡使用利弊，在密切的医学监督下来使用。有心脏活性的吸入肺部药物的长期安全性尚不明确，对于 HFrEF 患者，应当考虑其是否需要使用，尤其是其对哮喘和 COPD 的获益仅仅是症状性的，对死亡率没有明确的影响时。口服糖皮质激素可引起水钠潴留，可能导致心衰恶化，但用吸入性糖皮质激素认为这不是一个问题。严重的长期 COPD 可并发肺动脉高压，引起右心衰竭和充血更多见。在急性肺水肿的情况下，在常规治疗的基础上，加用非侵入性通气，可改善由于 COPD 或心衰高碳酸血症加重，导致急性呼吸衰竭患者的预后。

### 11.15 肥胖

肥胖是心衰的一项危险因素<sup>[141]</sup>，并使心衰的诊断变复杂，因为它可引起呼吸困难、运动耐力差和踝部水肿，并导致超声心动图成像质量较差。肥胖个体利钠肽水平降低<sup>[62]</sup>。肥胖在 HFpEF 患者比 HFrEF 患者更常见，但至少可用误诊来解释这种患病率的差异。尽管肥胖是发生心衰的一项独立危险因素，但一旦诊断为心衰，已经明确在较宽的体重指数（BMI）范围内，肥胖与死亡率较低相关——也见于其他慢性病的所谓肥胖悖论<sup>[414,416]</sup>。如果目的是预防心衰的进一步发展，肥胖应当按 ESC 心血管病预防指南的推荐来管理<sup>[483]</sup>。然而，这些指南虽然通常推荐减重的症状获益和危险因素控制，但并未涉及到较高的 BMI 是不利的心衰患者，作为一项干预措施的体重减轻，在 HFrEF 患者中，从来没有前瞻性地证明其获益或安全性。当心衰患者发生体重减轻时，与发病率和死亡率增高、症状加重和生活质量差相关。对于伴中度肥胖（BMI $<35$  kg/m<sup>2</sup>）的心衰患者，不推荐减轻体重。在更严重的肥胖（BMI $35-45$  kg/m<sup>2</sup>）患者，为管理症状和运动能力，可以考虑减轻体重。

### 11.16 睡眠障碍和睡眠呼吸障碍（SDB）

SDB 见于 1/3 以上的心衰患者<sup>[484]</sup>，在急性心衰患者中发生率甚至更高<sup>[485]</sup>。最常见的类型是：中枢性睡眠呼吸暂停（CSA，与陈-斯氏呼吸相似）、阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA）和这两者的混合型。睡眠障碍的其他原因包括：焦虑、抑郁、卧位或阵发性肺充血（端坐呼吸和阵发性夜间呼吸困难）和引起夜间排尿的利尿治疗。回顾睡眠史（包括询问其伙伴）是心衰患者整体管理的一部分（见 14 节）。已经证明 CSA 和 OSA 与心衰预后不良相关<sup>[485,486]</sup>。OSA 与男性心衰发作风险增高相关<sup>[487]</sup>。CSA 在 HFrEF 患者中是常见的 SDB 类型，而 HFrEF 是 CSA 最常见的原因，故其是紧密相连的。睡眠呼吸暂停的筛查、诊断和管理在别处详细讨论<sup>[484,488]</sup>。虽然已经研发出了可区别睡眠呼吸暂停类型的先进的家庭检测设备，但诊断需要使用整夜多导睡眠描记术。

正如其他指南所推荐的，为了治疗 OSA 的夜间低氧血症，可以考虑夜间补氧、持续气道正压通气（CPAP）、双层气道正压通气（BiPAP）和匹配伺服通气（ASV）<sup>[489,490]</sup>。呼吸暂停/低氧血症指数（AHI）超过 30 每小时，可用 CPAP、BiPAP、ASV 和夜间补氧等任何一种来治疗，已证明所有这些方法对改善低氧都是获益的。然而，应当注意的是，这些干预都没有前瞻性地证明，对 HFrEF 患者的主要预后是有益的。

CPAP 治疗 CSA 相关的心衰患者，已经证明可降低呼吸暂停和低氧血症的发作频率，并改善 LVEF 和 6 分钟步行距离，但不能改善预后或心衰住院率<sup>[491]</sup>。

最近发表的 SERVE-HF<sup>[473]</sup>试验表明，用于主要伴有 CSA 的 HFrEF 患者的 ASV，有关复合终点（全因死亡、救命的心血管干预即心脏移植、心室辅助装置的植入、突发心脏停搏后的复苏、或适当的救命电击、或计划外的心衰恶化住院）是中性的，但更重要的是引起了全因和心血管死亡率的增高。因此，对于伴 CSA 为主的 HFrEF 患者，不推荐 ASV。

治疗 HFrEF 患者 CSA 的另一些方法如植入膈神经刺激器<sup>[219,220,492]</sup>的安全性和有效性，目前正在临床研究，可能需要另外的长期研究。

### 11.17 瓣膜性心脏病

瓣膜性心脏病可引起或加重心衰。这一节简要解决特别与心衰相关的问题，欲求更多信息请读者参阅最近

有关瓣膜性心脏病的指南<sup>[493,494]</sup>。

并发瓣膜性心脏病的心衰患者构成了一个高危群体。因此，整个决策过程，应当由一个多学科的“心脏团队”，通过全面评估不同治疗策略的风险-获益比来决定。“心脏团队”要有瓣膜性心脏病方面特定的专业知识，包括心脏病专家、心脏外科医师、如果考虑基于导管的治疗，要有一位结构性瓣膜介入医师、影像专家、麻醉医师、如果需要还有全科医师、老年或重症监护专家。这对于考虑要手术、经导管主动脉瓣植入或经导管二尖瓣介入的心衰患者，可能特别有益。

所有患者都应接受优化的药物治疗。对于 HFrEF 患者，应根据前述流程计划药物治疗（详见第 7 节）。使用血管扩张剂（ACEI、ARB、CCB、肼苯哒嗪和硝酸酯）治疗严重主动脉瓣狭窄患者，必须谨慎以免引起低血压。

### 11.17.1 主动脉瓣狭窄

对于严重主动脉瓣狭窄伴 LVEF 降低患者的主要顾虑是，“低血流，低压力梯度”主动脉瓣狭窄的实体（瓣膜面积 $<1\text{cm}^2$ 、LVEF $<40\%$ 、平均压力梯度 $<40\text{mmHg}$ ）。对这样的患者，应考虑用小剂量多巴酚丁胺负荷超声心动图，以区别中度主动脉狭窄瓣患者与重度主动脉瓣狭窄伴由于搏出量低跨瓣血流低的患者，并评估收缩力或血流储备。

如果平均压力梯度 $>40\text{mmHg}$ ，症状性重度主动脉瓣狭窄患者，行主动脉瓣置换，理论上 LVEF 没有下限。

对于严重主动脉瓣狭窄，经心脏团队评估不适合手术、且预期经主动脉瓣膜植入术（TAVI）后生存 $>1$  年的患者，推荐行 TAVI。对于严重主动脉瓣狭窄、可能还适合手术、但经心脏团队根据个体风险程度和解剖适宜性评估，认为 TAVI 有利的患者，也应当考虑 TAVI<sup>[495,496]</sup>。最近 1 项试验报道，对严重主动脉瓣狭窄患者，用自膨式经导管主动脉生物瓣的 TAVI，与 1 年生存率显著增高相关，在 2 年时仍能保持<sup>[497,498]</sup>。

### 11.17.2 主动脉瓣反流

对于严重主动脉反流患者、所有症状性患者和静息 LVEF $\leq 50\%$  的患者，推荐主动脉瓣修复或换瓣，要不然适合外科手术<sup>[499,500]</sup>。

### 11.17.3 二尖瓣反流

本节是指在慢性情况下，而急性情况在 12 节中讨论。

#### 原发性（器质性）二尖瓣反流

对于症状性重度二尖瓣反流、没有手术禁忌证的患者，手术是指征。决定换瓣还是修复，主要取决于瓣膜解剖、心外科专家和患者的病情。

当 LVEF 小于 30% 时，耐用的手术修复可改善症状，但其对生存率的影响未明。在这种情况下，手术决定应当考虑对药物治疗的反应、并发症和瓣膜修复（而不是替换）的可能性。

#### 继发性二尖瓣反流

由于左室扩大和重构导致瓣叶闭合减少而发生反流。有效的药物治疗（包括对合适的患者用 CRT），可逆转左室重构，从而可减轻功能性二尖瓣反流，故应尽一切努力来优化这些患者的药物治疗。

对于症状性左室收缩功能不全（LVEF $<30\%$ ）、冠脉适合血运重建且有心肌活力证据的患者，应当考虑瓣膜手术联合冠脉手术。对于重度二尖瓣反流、LVEF $>30\%$ 、拟行 CABG 的患者，也推荐手术。

然而，最近 1 项对继发性缺血性中度二尖瓣反流患者进行的研究，并没有证明 CABG 加二尖瓣修复能带来更大程度的左室逆重构<sup>[501]</sup>。此外，没有证据支持二尖瓣修复在预后和左室重构幅度方面优于二尖瓣置换<sup>[502]</sup>。在二尖瓣手术时，如存在房颤，可以考虑心房消融和左心耳封闭。

对于重度功能性二尖瓣反流、并重度左室收缩功能不全（LVEF $<30\%$ ）、不能血运重建或有非缺血性心肌

病的患者，单纯二尖瓣手术的作用是有问题的，而对大多数患者，常规药物和装置治疗是首选。对选定的病例，为了避免或延缓心脏移植，可以考虑瓣膜修复。应当根据综合评估（包括应变超声心动图和磁共振成像）<sup>[499,503]</sup>并与“心脏团队”讨论来决策。

对于中重度继发性二尖瓣反流、认为不能手术或存在手术高风险的心衰患者，可以考虑经皮二尖瓣介入（经皮边缘对边缘修复），以改善症状和生活质量，但还没有发表改善预后的 RCT 证据，仅有注册研究<sup>[504-506]</sup>。

#### 11.17.4 三尖瓣反流

由于瓣环扩大和与右室压力及/或容量负荷过重相关的三尖瓣小叶系链增加，继发性（功能性）三尖瓣反流通常可使心衰的自然过程变复杂。重度三尖瓣反流可引起/加重右心衰的症状和体征，因此，利尿剂被用于减轻外周水肿。因为在这些患者中，常常存在肝充血（额外导致高醛固酮血症），加用 MRA（在较高的排钠利尿剂剂量下）可促进利尿减轻充血<sup>[507]</sup>。

在继发性三尖瓣反流基础上的心衰管理应当优化，因为随着其病因治疗三尖瓣反流可以减轻。并发心衰的继发性三尖瓣反流，手术矫正的适应证尚未明确<sup>[493,494]</sup>。在手术矫正左侧瓣膜病变时，通常需要考虑三尖瓣反流的矫正<sup>[493,494]</sup>。最近，首个报道表明，基于导管的介入治疗三尖瓣反流也许是可能的<sup>[508]</sup>。

## 12. 急性心力衰竭

### 12.1 定义和分类

急性心力衰竭（AHF）是指心衰的症状和/或体征迅速发作或恶化，AHF 是一种需要紧急评估和治疗的威胁生命的临床情况，通常导致急诊住院。

AHF 可表现为首次发生，更常见的是慢性心衰患者，由于原发性心功能不全引起，或由于外因促发急性失代偿而发生。急性心功能不全（缺血性、炎症性或中毒性）、急性心瓣膜关闭不全或心包填塞是 AHF 常见的急性原发性心脏原因。慢性心衰失代偿可在没有已知诱因的情况下发生，但通常伴有一个或多个诱因，如感染、未控制的高血压、心律失常、或不依从药物/饮食的医嘱（表 12.1）。

基于已经提出的不同标准，AHF 的分类存在大量的重叠<sup>[510-513]</sup>。在实践中最有用的分类是，根据入院时的临床表现，允许临床医生在 AHF 的情况下，识别存在并发症高风险的患者，并创建个体化的诊疗路径，以特定目标直接进行管理。在大多数情况下，AHF 患者表现为收缩压保留的（90-140 mmHg）或收缩压升高（ $\geq 140$  mmHg；高血压性 AHF）的心衰。全部患者中只有 5-8% 表现为低收缩压（即  $< 90$  mmHg；低血压性 AHF），这与预后不良相关，特别是同时存在低灌注时<sup>[514,515]</sup>。

另一种分类方法，是根据存在引起失代偿的、需要紧急治疗或纠正的如下诱因或原因（见 12.3.1 节）：ACS、高血压急症、快速型心律失常或严重心动过缓或传导阻滞、急性机械原因或急性肺栓塞。

临床分类可根据体格检查，以便检出充血的临床症状/体征（如果存在为“湿”、没有为“干”）和/或外周低灌注（如果存在为“冷”，没有为“温”）（图 12.1）<sup>[514,515]</sup>。这些选项的联合可区分为 4 个组：温和湿（灌注良好和充血）——最常见；冷和湿（低灌注和充血）；冷和干（低灌注无充血）；温和干（已代偿，灌注良好无充血）。这种分类可能有助于指导初始期的治疗并带来预后信息<sup>[510,514,515]</sup>。

AMI 并发心衰的患者，可根据 Killip 和 Kimball<sup>[13]</sup>分成 I 级：没有心衰的临床征象；II 级：肺底有啰音和第三心音奔马律；III 级：有明显的急性肺水肿；IV 级：心源性休克，低血压（SBP  $< 90$  mmHg）和外周血管收缩的表现如尿少、发绀和出汗。



## 心衰患者中心瓣膜病变治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于症状性 HFrEF 伴“低血流、低压力梯度”的主动脉瓣狭窄（瓣膜面积 <1cm <sup>2</sup> 、LVEF<40%、平均压力梯度<40mmHg）的患者，应当考虑行小剂量多巴酚丁胺负荷超声心动图，以识别适合瓣膜置换的重度主动脉瓣狭窄患者。	IIa	C	
对于重度主动脉狭窄高危患者，经“心脏团队”评估不适合手术而预期 TAVI 后生存>1 年，推荐 TAVI。	I	B	495,496, 509
对于重度主动脉狭窄高危患者，经“心脏团队”评估可能还适合手术，但 TAVI 对其有利，应当考虑 TAVI。	IIa	A	497,498,
对于重度主动脉瓣反流，对所有有症状的患者和静息 LVEF≤50%无症状的患者，其他方面适合手术，推荐主动脉瓣修复术或换瓣。	I	C	317
对于 HFrEF 患者，推荐循证药物治疗，以减轻功能性二尖瓣反流。	I	C	
对于症状性左室收缩功能不全(LVEF<30%)、因药物难治性心绞痛需要冠脉血运重建的患者，应当考虑继发性二尖瓣反流和冠状动脉旁路移植联合手术。	IIa	C	
对于选定的、重度功能性二尖瓣反流伴重度左室收缩功能不全(LVEF<30%)的患者，可以考虑非缺血性反流二尖瓣单纯手术，以避免或延缓心脏移植。	IIb	C	

TAVI=经主动脉瓣膜植入术。

表 12.1 激发急性心力衰竭的因素

急性冠脉综合征。
快速型心律失常（如心房颤动，室性心动过速）。
血压过度升高。
感染（如肺炎、感染性心内膜炎、败血症）。
不依从盐/水摄入或药物的医嘱。
缓慢型心律失常。
有毒物质（酒精、毒品）。
药物（如 NSAIDs、糖皮质激素、负性肌力药、心脏毒性化疗药物）。
慢性阻塞性肺病加重。
肺栓塞。
手术和围术期并发症。
交感神经活性增强，应激性心肌病。
代谢/激素紊乱（如甲状腺功能障碍、糖尿病酮症酸中毒、肾上腺功能不全、妊娠和围产期相关异常）。
脑血管损害。
急性机械原因：ACS 并发的心肌破裂（游离壁破裂、室间隔缺损、急性二尖瓣反流）、胸部外伤或心脏介入治疗、继发于心内膜炎的急性自体或假体瓣膜关闭不全、主动脉夹层或血栓形成。

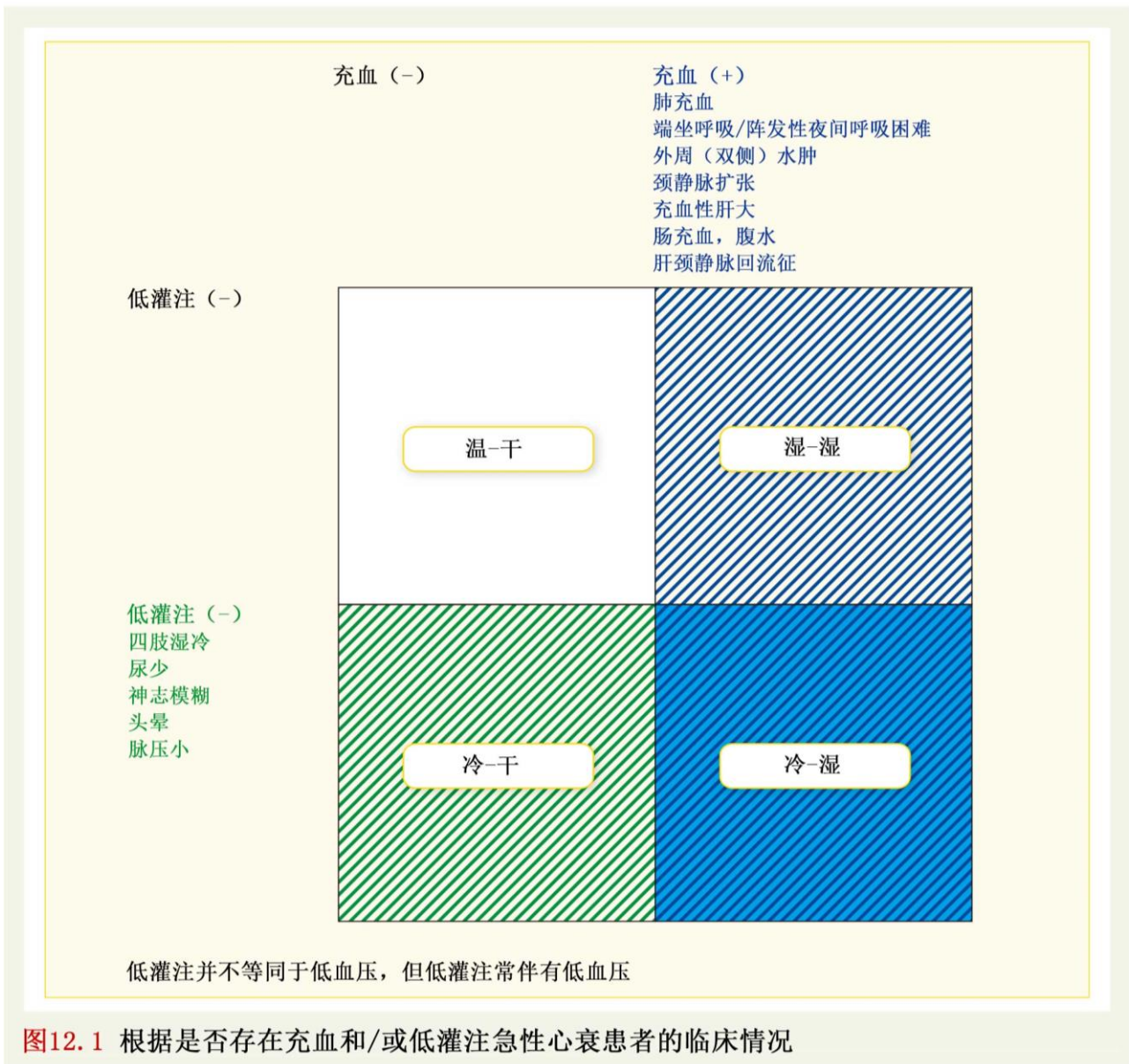


图12.1 根据是否存在充血和/或低灌注急性心衰患者的临床情况

在本节所用的与 AHF 患者临床表现相关的术语定义见表 12.2。

### 12.2 诊断和初步预后评估

诊断检查需要在院前开始，持续到急诊室 (ED)，以便及时确诊并启动适宜的治疗。已经明确 ACS 早期治疗能更大获益，现在，AHF 也需要考虑早期治疗<sup>[516,517]</sup>。要立即识别和管理、要紧急治疗/纠正平行、共存的危及生命的临床情况和/或诱因 (见图 12.2)。通常，AHF 诊断的初步检查是排除引起患者症状和体征的其他原因 (即肺部感染、严重贫血、急性肾功能衰竭)。

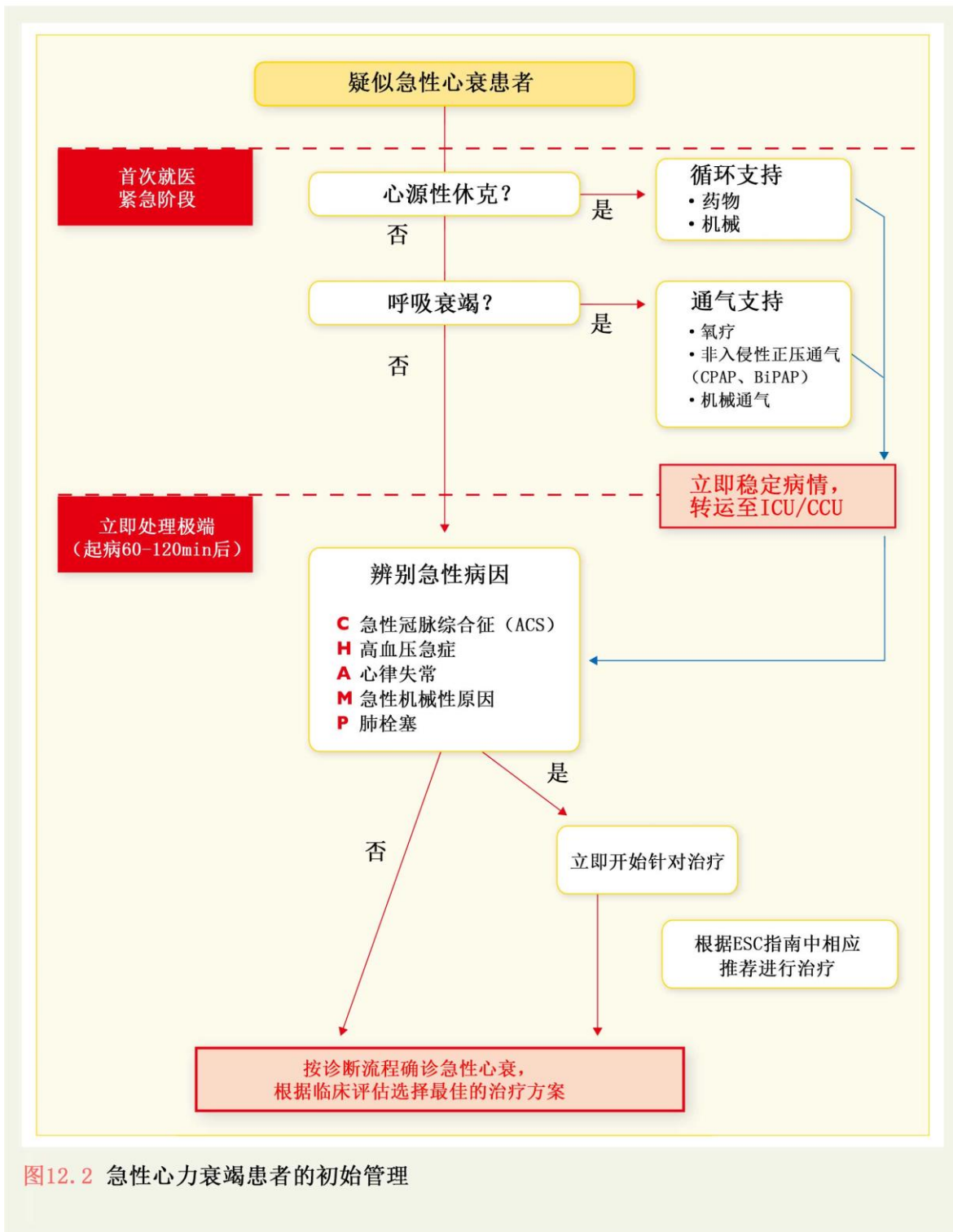


图12.2 急性心力衰竭患者的初始管理

当 AHF 被确诊时，选择进一步处理必须进行临床评估。

推荐 AHF 的初步诊断应当基于详细的病史评估系统，既往心血管病史和潜在的心脏和非心脏诱因，以及通过体检基于充血和/或低灌注体征/症状的评估，并通过另外的适宜检查如 ECG、X 线胸片、实验室评估（用特异性标志物）和超声心动图来进一步证实。

表 12.2 在急性心力衰竭 12 节中所用术语的定义

术语	定义
充血的症状/体征(左侧)	端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难、肺部啰音（双侧）、外周水肿（双侧）
充血的症状/体征（右侧）	颈静脉扩张、外周水肿（双侧）、充血性肝大、肝颈静脉回流征、腹水、肠道充血的症状
低灌注的症状/体征	临床：四肢湿冷、尿少、神志模糊、头晕、脉压窄 实验室检测：代谢性酸中毒、血乳酸增高、肌酐增高 低灌注并不等同于低血压，但低灌注通常伴有低血压
低血压	收缩压<90mmHg
心动过缓	心率<40bpm
心动过速	心率>120bpm
异常用力呼吸	呼吸频率>25 次/分，动用了辅助呼吸肌，或尽管呼吸困难呼吸频率<8 次/分
低氧饱和度	指脉氧 O <sub>2</sub> 饱和度(SaO <sub>2</sub> ) <90% 正常的氧饱和度即不能排除低氧血症也不能排除组织缺氧
低氧血症	动脉血液中氧分压(PaO <sub>2</sub> )<80mmHg (<10.67 kPa) (血气分析)
低氧血症型呼吸衰竭(I 型)	PaO <sub>2</sub> <60mmHg (<8kPa)
高碳酸血症	动脉血二氧化碳分压(PaCO <sub>2</sub> )>45mmHg (>6kPa) (血气分析)
高碳酸血症型呼吸衰竭(II 型)	PaCO <sub>2</sub> >50mmHg (>6.65kPa)
酸中毒	pH <7.35
血乳酸增高	>2 mmol/L
少尿	尿量<0.5mL/kg/h

对于 AHF 患者，早期启动适宜的治疗（与相关检查一起）是至关重要的<sup>[516-518]</sup>。

AHF 的症状和体征通常反映了液体负荷过重（肺充血和/或外周水肿）或不太常见的心输出量降低伴外周低灌注（表 12.2）。因为症状和体征的敏感性和特异性往往是不满意的，接着需要通过下述另外的检查进行仔细的临床评估：

X 线胸片对 AHF 的诊断是有用的。肺静脉充血、胸腔积液、间质或肺泡水肿和心脏增大是 AHF 最特异的表现，但高达 20% 的 AHF 患者，X 线胸片几乎正常<sup>[519]</sup>。AHF 患者的仰卧位胸片价值有限。X 线胸片还用于识别可能引起或加重患者症状的另外的非心脏性疾病（即肺炎、非实变性肺部感染）。

AHF 患者的 ECG 罕见正常（阴性预测值高）<sup>[520]</sup>。ECG 对识别基础心脏病和潜在的诱因（快速型心房颤动、急性心肌缺血）也是有用的。

只有对血流动力学不稳定（特别是心源性休克）的患者和怀疑急性危及生命的结构性或功能性心脏异常（机械并发症、急性心瓣膜反流、主动脉夹层）的患者，才需要立即行超声心动图检查。对于首发 AHF 的所有患者

和对于心脏功能不明的患者，应当考虑早做超声心动图检查，然而，检查的最佳时机不明确（如果条件具备，最好在入院 48 小时以内）。如有超小型（袖珍型）超声心动图，可作为首选的临床检查扩大使用。通常不需要反复超声心动图检查，除非临床情况存在相关恶化。如有条件床边经胸超声发现肺间质水肿和胸腔积液的征象对检出 AHF 是有用的。

• 实验室检查：

—利钠肽

一对所有急性呼吸困难和疑似 AHF 的患者，为了有助于鉴别 AHF 与急性呼吸困难的非心脏原因，在进入急诊室或 CCU/ICU 时，应当测定血浆 NP 水平（BNP、NT-proBNP 或 MR-proANP）。NP 有高度敏感性，疑似 AHF 患者 NP 水平正常，可排除诊断（域值：BNP<100pg/mL，NT-proBNP<300 pg/mL，MR-proANP<120 pg/mL）<sup>[57-61,77,78,521]</sup>。然而，NP 水平升高并不能自动证实 AHF 的诊断，因为其也可能与各种各样的心脏和非心脏原因相关联（表 12.3）。在一些失代偿的终末期心衰、一过性肺水肿或右侧 AHF 的患者，可检出 NP 水平意外的低。

表 12.3 利钠肽浓度升高的原因

心脏	心力衰竭 急性冠脉综合征 肺栓塞 心肌炎 左室肥厚 肥厚性或限制性心肌病 瓣膜性心脏病 先天性心脏病 房性和室性快速型心律失常 心脏挫伤 心脏复律、ICD 电击 累及心脏的外科手术 肺动脉高压
非心脏	高龄 缺血性卒中 蛛网膜下腔出血 肾功能不全 肝功能不全（主要是肝硬化伴腹水） 副肿瘤综合征 慢性阻塞性肺疾病 严重感染（包括肺炎和败血症） 重度烧伤 贫血 严重代谢和激素异常 （如甲状腺功能亢进、DM 酮症酸中毒）

入院时其他实验室检查

—入院时，应对所有 AHF 患者的血液进行如下实验室评估：心肌肌钙蛋白、血尿素氮（BUN）、肌酐、电

解质（钠、钾）、肝功能、甲状腺刺激激素（TSH）、葡萄糖、全血细胞计数；D-二聚体检查是疑似急性肺栓塞患者的指征。

- 常规动脉血气检查并不需要，且应限于氧合作用不能通过指脉氧评估的患者。然而，当需要准确测定 O<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> 分压时，动脉血气分析是有用的。可接受用静脉血样本检测 pH 和 CO<sub>2</sub>。
- 值得注意的是，心肌肌钙蛋白的测定，作为 AHF 的基础病因，对检出 ACS 是有用的。然而，在绝大多数 AHF 患者检出的循环心肌肌钙蛋白浓度升高，通常没有明显的心肌缺血或急性冠脉事件，提示这些患者存在进行性心肌损伤或坏死<sup>[525]</sup>。此外，对于急性肺栓塞患者，作为急性失代偿的基础原因，肌钙蛋白水平升高对风险分层和决策是有用的<sup>[526]</sup>。
- 推荐在住院和出院前，每 1-2 天测定肌酐、BUN 和电解质。值得注意的是，根据病情的严重程度，更频繁的检测是合理的。为了评估预后，出院前可以考虑检测 NP。
- 对于怀疑并存感染的 AHF 患者，特别是肺炎的鉴别诊断，可以考虑检测降钙素原水平，以指导抗生素治疗<sup>[527]</sup>。
- 在 AHF 患者，由于血流动力学紊乱（心输出量减少和静脉充血增多），肝功能检查通常是受损的。肝功能试验异常可识别存在预后不良风险的患者，对优化管理可能是有用的<sup>[528-530]</sup>。
- 因为甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进可促进 AHF，故对新诊断的 AHF 应检测 TSH。
- 已经研究了多种其他的生物标志物，包括反映炎症、氧化应激、神经激素紊乱、心肌和基质重构的标志物，在 AHF 中的诊断和预后价值；然而，没有一项达到能被推荐常规临床应用的阶段。

用肺动脉导管行常规血流动力学评估，不是 AHF 诊断的适应证。对于选定的、恶化机制不明、血流动力学不稳定的患者，它可能是有用的。此外，为了诊断，常规使用动脉导线或中心静脉导线不是指征。

很多临床和实验变量，是 AHF 综合征住院并发症和长期预后的独立预测指标，但其对管理的影响尚未完全明确。

## 12.3 管理

AHF 是一种危及生命的疾病，因而应迅速转移到最近的医院，最好是到有心外科和/或 CCU/ICU 的医院。

AHF 的早期诊断是重要的。所以，疑似 AHF 的所有患者都要应进行诊断检查，并及时和并行启动适宜的药物和非药物治疗。

患者重要的心肺功能初始评估和连续非侵入性监测，包括指脉氧、血压、呼吸速率和几分钟内建立连续的 ECG 监测，是必不可少的，以评估通气、外周灌注、氧合作用、心率和血压是否足够。还应监测尿量，但不推荐常规用尿管。

呼吸窘迫/衰竭或血流动力学受损的患者，应分到能提供直接呼吸和心血管支持的位置（图 12.2）。

## 用于诊断检测的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐对于所有急性呼吸困难和疑似 AHF 的患者，根据情况测定血浆利钠肽水平（BNP，NT-proBNP 或 MR-proANP）来帮助鉴别 AHF 与急性呼吸困难的非心脏原因。	I	A	531-534
入院时，推荐对所有表现疑似 AHF 患者行如下诊断性试验：			
A. 12 导联心电图；	I	C	
B. X 线胸片，以评估肺充血的征象和检出可引起或参与患者症状的其他心脏或非心脏疾病；	I	C	
C. 血液的如下实验室评估：心脏肌钙蛋白、BUN（或尿素氮）、电解质（钠、钾）葡萄糖、全血细胞计数、肝功能试验和促甲状腺素。	I	C	
D. 对于血流动力学不稳定的 AHF 患者，推荐立即做超声心动图检查；当心脏结构和功能不明或自既往检查以来可能有变化的，要在 48 小时内检查。	I	C	

## 12.3.1 识别导致失代偿需要紧急处理的诱因/病因

下一步应当包括识别导致失代偿、应当紧急处理的主要诱因/病因，以避免进一步恶化（图 12.2）。这些包括如下：

- 急性冠脉综合征（ACS）。ACS 患者应根据 ESC 关于非 ST 段抬高型 ACS（NSTE-ACS）和 STEMI 指南来管理<sup>[114,535]</sup>。这两种临床情况（ACS 和 AHF）的并存，总能识别极高危的病人组，推荐采用旨在血运重建的直接侵入性策略（即 NSTEMI 患者自入院 <2 小时，类似于 STEMI 管理），无论 ECG 和生物标志物所见如何<sup>[114,535]</sup>。由于机械性 ACS 并发症导致持续性血流动力学不稳定的患者见下文。
- 高血压急症。由于动脉血压迅速而过度增高促发的 AHF，通常表现为急性肺水肿。迅速降低血压应作为主要的治疗目标并尽快启动。推荐采用静脉滴注血管扩张剂联用袢利尿剂，积极降低血压（在头几个小时内降低 25%，此后谨慎降压）<sup>[317,536,537]</sup>。
- 快速型心律失常或严重的心动过缓/传导阻滞。AHF 患者的严重心律失常和不稳定状态应当紧急用药物治疗、电转复或临时起搏来纠正<sup>[260,316,389]</sup>（也见 10.1 节房颤管理）。

如果认为房性或室性心律失常正在引起患者的血流动力学损害，为了恢复窦性心律和改善患者的临床情况，推荐行电转复。

伴有不停的室性心律失常的 AHF 患者，提出了一个挑战的情况，因为心律失常和血流动力学不稳定引起恶性循环，相互延续。在选定的病例，可以考虑直接血管造影（如果需要可结合血运重建），和电生理检查并射频消融治疗<sup>[260]</sup>。

- 引起 AHF 的急性机械原因。这可能表现为 ACS（游离壁破裂、室间隔缺损、急性二尖瓣反流）、胸部外伤或心脏介入的机械并发症，或表现为继发于心内膜炎、主动脉夹层、血栓形成和罕见的原因（如心脏肿瘤）的急性自身或人工瓣膜关闭不全。超声心动图对诊断是必不可少的，治疗通常需要外科或经皮介入循环支持。
- 急性肺栓塞。当急性肺栓塞被证实为休克或低血压的原因时，推荐立即行特异性治疗，通过溶栓、基于导管的方法或外科取栓直接再灌注<sup>[526]</sup>。急性肺栓塞患者，应当根据适宜的指南来管理<sup>[526]</sup>。

在 AHF 管理的急性阶段，应当识别急性病因/诱因，接着启动特异的治疗（在 60-120 分钟内启动）（图 12.2）。

### 12.3.2 入住病房、ICU/CCU 的标准

- 有持续、严重呼吸困难或血流动力学不稳定的患者，如果需要，应分诊到能提供立即复苏支持的位置。
- 对高危患者（即有持续、严重呼吸困难、血流动力学不稳定、反复心律失常、合并 ACS 的 AHF），应在高度独立的环境（ICU/CCU）中提供诊疗。已开发的预测 AHF 患者住院死亡率的临床风险算法，可能有助于确定哪些急诊室的患者需要高水平的住院诊疗<sup>[538,539]</sup>。
- 入住 ICU/CCU 的标准包括如下任意一项：
  - 需要插管（或已经插管）
  - 低灌注的体征/症状
  - 氧饱和度（SpO<sub>2</sub>）<90%，（尽管已补氧）
  - 动用了辅助呼吸肌，呼吸频率>25/min
  - 心率<40 次或>130 次/分，SBP<90 mmHg<sup>[540]</sup>。
- 其余的 AHF 患者通常需要在普通病房住院。只有少数因 AHF（主要是心衰症状加重伴轻微充血的体征）入住急诊室的患者，在用小剂量利尿剂和对口服药物作一些调整后，能直接从急诊室回家，并建议在门诊临床随访。
- 从 ICU/CCU 的降阶诊疗由临床稳定性和病情的缓解来决定。进一步治疗将与多学科团队的参与和出院计划相延续。

### 12.3.3 早期氧疗和/或通气支持的管理

#### AHF 患者氧疗和通气支持的管理推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐经皮动脉氧饱和度（SpO <sub>2</sub> ）监测。	I	C	
特别是对于急性肺水肿或有 COPD 既往史的患者，应当考虑采用静脉血液测定血 pH 值和二氧化碳张力（能包括乳酸）。对于心源性休克的患者，最好用动脉血液测定。	IIa	C	
推荐对伴有 SpO <sub>2</sub> <90% 或 PaO <sub>2</sub> <60 mmHg（8.0 kPa）的 AHF 患者进行氧疗，以纠正低氧血症。	I	C	
对于呼吸窘迫（呼吸频率>25 次/分，SpO <sub>2</sub> <90%）的患者，应当考虑无创正压通气（CPAP，BiPAP），并尽快开始，以减轻呼吸窘迫和降低气管内机械插管率。无创正压通气可降低血压，故对于低血压的患者应慎用。当采用这种治疗时，应定期监测血压。	IIa	B	541-545
如果发生呼吸衰竭，导致低氧血症【PaO <sub>2</sub> <60 mmHg（8.0 kPa）】、高碳酸血症【PaCO <sub>2</sub> >50 mmHg（6.65 kPa）】和酸中毒（pH <7.35），不能无创管理，推荐插管。	I	C	

BiPAP=双水平正压气道通气；COPD=慢性阻塞性肺病；CPAP=连续正压气道通气；PaCO<sub>2</sub>=动脉血二氧化碳分压；PaO<sub>2</sub>=动脉血氧分压；

对于非低氧血症的 AHF 患者，不应常规给氧，因为氧气可引起血管收缩并降低心输出量<sup>[546,547]</sup>。COPD 的氧合过度可增加通气-灌注的不匹配，从而抑制通气并引起高碳酸血症。在氧疗期间，应当监测酸-碱平衡和经皮监测动脉血氧饱和度。

无创正压通气包括 CPAP 和双层正压通气（PPV）。双层 PPV 还支持吸气压力支持，提高每分钟通气量，这



对高碳酸血症（通常多数为 COPD）患者，特别有用。

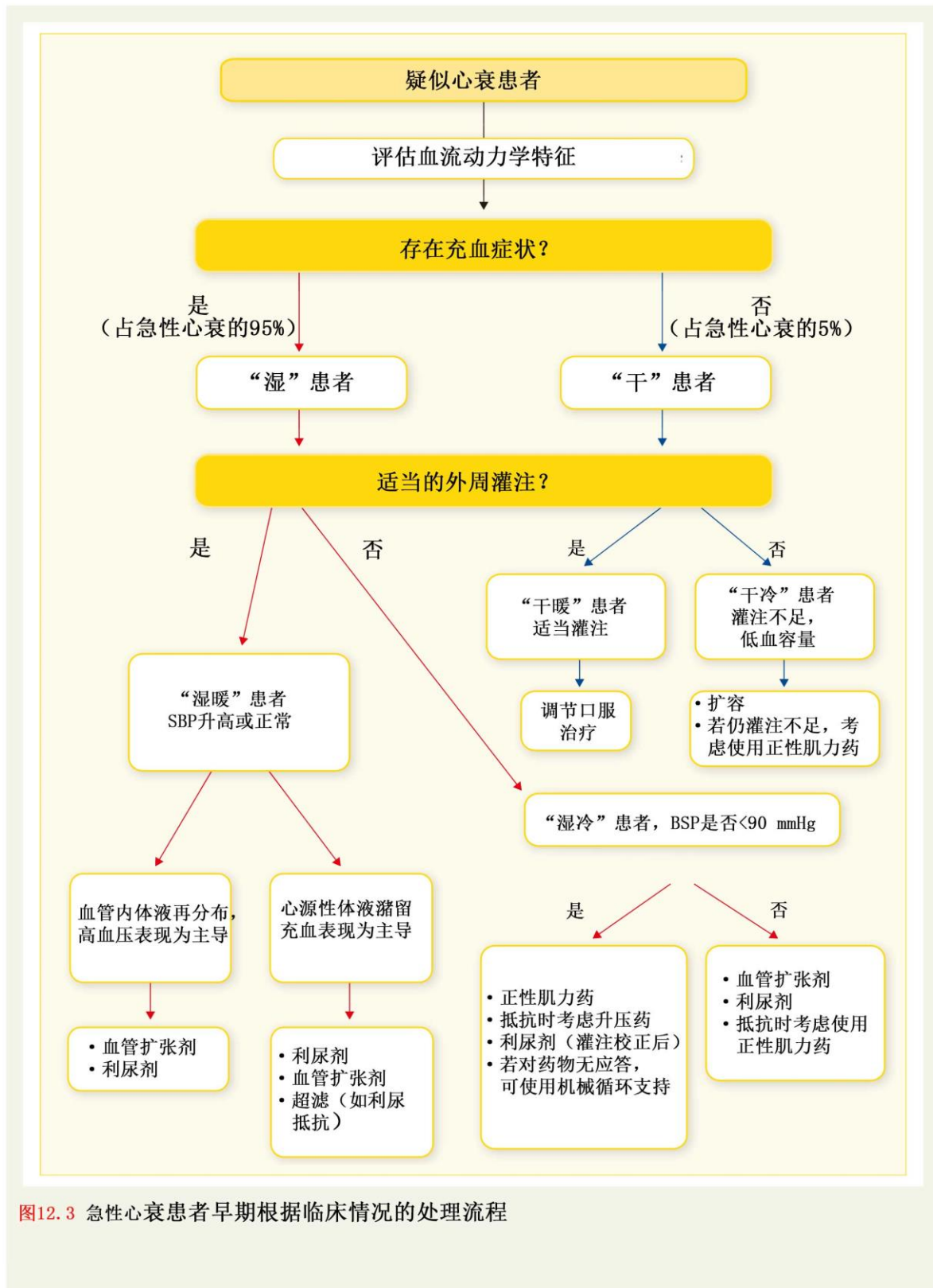


图12.3 急性心衰患者早期根据临床情况的处理流程

图充血影响肺功能并增加肺内分流，引起低氧血症。根据血氧饱和度，必要时，吸氧分数（FiO<sub>2</sub>）应增加到100%，除非有禁忌。然而，高氧应当避免<sup>[546,547]</sup>。无创正压通气降低呼吸负荷<sup>[541-545]</sup>，并可减少插管和降低死亡

率<sup>[543]</sup>，但关于死亡率的数据不是结论性的。在院前情况下，CPAP 是一种可行的技术，因为它比呼气末正压的压力支持（PS-PEEP）更简单，需要最少的培训和设备。到达医院时，在酸中毒和高碳酸血症的情况下，仍有呼吸窘迫征象，特别是有 COPD 既往史或疲劳征象的患者<sup>[540]</sup>，应当继续用无创通气，最好是用 PS-PEEP。

关于麻醉药的副作用应当谨慎，其中异丙酚能引起低血压并有心脏抑制的副作用。而咪达唑仑心脏副作用较少，故对于 AHF 或心源性休克患者属于首选。

在早期基于临床表现的 AHF 患者的管理流程呈现于图 12.3。

### 药物治疗

#### 利尿剂

利尿剂是治疗 AHF 伴液体负荷过重和有充血征象患者的基石。利尿剂增加肾脏盐和水的排泄并有一定血管扩张作用。对于有低灌注表现的 AHF 患者，在达到足够的灌注前，应避免用利尿剂。

如果血压允许，充血管管理的启动方法包括静脉注射利尿剂加上血管扩张剂，以缓解呼吸困难。为了增强利尿或克服利尿剂抵抗，选择包括通过袢利尿剂（即呋塞米或托拉塞米）与噻嗪类利尿剂或利钠剂量的 MRA 联合进行双重肾单元阻滞<sup>[570,571]</sup>。然而，这些联合需要仔细监测，以避免低钾血症、肾功能不全和低血容量。

定义给药最佳剂量、时机和方法的数据是不完整的。在“剂量研究”的大剂量组中，以既往口服剂量的 2.5 倍使用呋塞米可使呼吸困难改善更多、体重减轻和液体丢失更多，但代价是使肾功能暂时恶化<sup>[548]</sup>。

静脉注射呋塞米治疗 AHF 是最常用的一线利尿剂。应使用最少的剂量来达到充分的临床效果，并根据既往的肾功能和既往的利尿剂剂量进行调整。最初静脉注射的剂量至少应与原来在家里使用的口服剂量相等。因此，新发 AHF 患者或没有肾衰史和既往没有使用利尿剂的慢性心衰患者，静脉推注 20–40 mg 可能有效，而既往用了利尿剂的患者，通常需要较大的剂量。作为一种替代，可以考虑静脉推注 10–20 mg 托拉塞米。

#### 血管扩张剂

为了缓解 AHF 患者的症状，静脉内使用血管扩张剂（表 12.4）是第二常用的药物，然而，没有强劲的证据来证实其有益的作用。

通过降低静脉张力（优化前负荷）和动脉张力（降低后负荷），血管扩张剂有双重获益。血管扩张剂治疗高血压性 AHF 是特别有效的，而对 SBP<90 mmHg（或症状性低血压）患者应当避免。应谨慎控制剂量以免过度降压，过度降压与预后不良相关。对于有明显二尖瓣或主动脉瓣狭窄的患者，血管扩张剂应当慎用。

### 12.4 静脉内使用治疗急性心衰的血管扩张剂

血管扩张剂	剂量	主要副作用	其他
硝酸甘油	以 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 开始，增加到 200 $\mu\text{g}/\text{min}$	低血压、头痛	低血压、头痛
硝酸异山梨酯	以 1 mg/h 开始，增加到 10 mg/h	低血压、头痛	低血压、头痛
硝普钠	以 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 开始，增加到 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	低血压、硫氰酸盐中毒	光敏感
脑钠素	2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 推注+0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 滴注	低血压	

## 急性心衰患者药物治疗的管理推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
<b>利尿剂</b>			
对于所用因液体负荷过重而入院的 AHF 患者，推荐静脉用袢利尿剂，以改善症状。在静脉内使用利尿剂期间，推荐定期监测症状、尿量、肾功能和电解质。	I	C	
对于新发 AHF 患者，或没有接受口服利尿剂的慢性失代偿性心衰患者，推荐的初始剂量应为呋塞米（或同等量）20–40 mg 静脉注射；对于长期用利尿剂治疗的患者，初始剂量至少应等同于口服剂量。	I	B	540,548
推荐可间歇推注或连续输注给予利尿剂，剂量和疗程应根据患者症状和临床状态进行调整。	I	B	548
对于难治性水肿或症状缓解不明显的患者，可以考虑袢利尿剂与噻嗪型利尿剂或螺内酯联合使用。	IIb	C	549
<b>血管扩张剂</b>			
对于收缩压>90 mmHg（和无症状性低血压）的 AHF 患者，为缓解症状，应当考虑静脉用血管扩张剂。在静脉用血管扩张剂期间，应密切监测症状和血压。	IIa	B	537,550-555
对于高血压性 AHF 患者，应当考虑静脉用血管扩张剂作为初始治疗，以改善症状和减轻充血。	IIa	B	537, 551-554
<b>正性肌力药：多巴酚丁胺、多巴胺、左西孟旦、磷酸二酯酶 III（PDE III）抑制剂</b>			
对于尽管充盈压足够，仍有低血压（SBP<90mmHg）和/或有低血压体征/症状的患者，可以考虑短期静脉内输入正性肌力药物，以增加心输出量，提升血压，改善外周灌注和维持终器官功能。	IIb	C	
如果认为是 β 受体阻滞剂引起的低血压和随后的低灌注，可以考虑静脉内输入左西孟旦或 PDEIII 抑制剂，以逆转 β 受体阻滞剂的作用。	IIb	C	
如果患者不是症状性低血压或低灌注，不推荐用正性肌力药，因为存在安全性顾虑。	III	A	556,557
<b>升压药</b>			
对于尽管用了另一种强心药治疗，仍有心源性休克的患者，可以考虑用升压药（首选去甲肾上腺素），以升高血压和增加重要器官的灌注。	IIb	B	558
当用正性肌力药和升压药时，推荐监测 ECG 和血压，因为它们可引起心律失常、心肌缺血，而在用左西孟旦和 PDEIII 抑制剂的情况下还引起低血压。	I	C	540,559-563
对这样的情况，可考虑动脉内血压监测。	IIb	C	
<b>血栓栓塞预防</b>			
对于还没有抗凝且没有抗凝禁忌证的患者，推荐血栓栓塞预防（如用低分子肝素），以降低深静脉血栓和肺动脉栓塞风险。	I	B	564
<b>其他药物</b>			
紧急控制房颤患者的心室率： A. 作为一线治疗应当考虑用地高辛和/或 β 受体阻滞剂	IIa	C	
B. 可以考虑用胺碘酮。	IIb	B	565-567
对于有严重呼吸困难的患者，可以考虑慎用鸦片制剂以缓解呼吸困难和焦虑，但可发生呕吐和呼吸浅慢。	IIb	B	568,569

BiPAP=双水平正压气道通气；COPD=慢性阻塞性肺病；CPAP=连续正压气道通气；PaCO<sub>2</sub>=动脉血二氧化碳分压；PaO<sub>2</sub>=动脉血氧分压；

正性肌力药(表 12.5)应限于心输出量严重降低导致重要器官受损的患者,这种情况常见于低血压性 AHF。对于潜在原因是低血容量或其他潜在可纠正因素的低血压 AHF 病例,在这些原因去除前,不推荐用正性肌力药物。如果认为是 β 受体阻滞剂引起的低血压,要逆转 β 受体阻滞剂的作用,左西孟旦优于多巴酚丁胺<sup>[572]</sup>。然而,左西孟旦是一种血管扩张剂,因此,它不适合治疗低血压(SBP<85 mmHg)或心源性休克的患者,除非与其他正性肌力药或升压药联用<sup>[559,573,574]</sup>。正性肌力药尤其是有肾上腺能机制的药物,可引起窦性心动过速,并可诱发

心肌缺血和心律失常，因此，需要 ECG 监测。人们存在长期担心，它们可增高死亡率，这来源于间歇或连续输入正性肌力药物的那些研究<sup>[559-563,575]</sup>。在任何情况下，正性肌力药都必须慎用，从相当小的剂量开始，密切监测，逐步加量。

**表 12.5 用于治疗急性心衰的正性肌力药和/或升压药**

血管扩张剂	推注	输注速度
多巴酚丁胺 <sup>a</sup>	无	2–20 µg/kg/min (β 受体+)
多巴胺	无	3–5 µg/kg/min; inotropic (β 受体+) >5 µg/kg/min: (β 受体+), 升压(α 受体+)
米力农 <sup>b</sup>	25-75 µg/kg 经 10-20min	0.375–0.75 µg/kg/min
依诺昔酮 <sup>a</sup>	0.5-1.0 mg/kg 经 5-10min	5–20 µg/kg/min
左西孟旦 <sup>a</sup>	12 µg/kg 经 10min (可选) <sup>c</sup>	0.1 µg/kg/min, 可减至 0.05 或增至 0.2 µg/kg/min
去甲肾上腺素	无	0.2–1.0 µg/kg/min
肾上腺素	推注: 复苏时可静脉推 1 mg, 每 3-5min 重复 1 次	0.05–0.5 µg/kg/min

a 也是一种血管扩张剂。

b 对急性恶化性缺血性心衰不推荐。

c 对低血压患者不推荐推注。

### 升压药

对于显著低血压的患者，可给予对外周动脉有显著收缩作用的药物，如较大剂量 (>5 mg/kg/min) 的去甲肾上腺素或多巴胺。给予这些药物以提升血压并使血液重新分布到重要器官。然而，这将以左室后负荷增高为代价。

多巴胺治疗各种休克患者曾与去甲肾上腺素作比较。亚组分析提示，去甲肾上腺素组副作用较少且死亡率较低<sup>[558]</sup>。去甲肾上腺素（肾上腺素）应限于尽管充盈压足够且用了其他血管活性药物及复苏方案，仍有持续性低血压的患者<sup>[576]</sup>。

### 预防血栓栓塞

推荐用肝素或其他抗凝剂预防血栓栓塞，除非有禁忌或不必要（因为正在用口服抗凝剂治疗）。

### 对于急性心衰患者口服循证的修饰疾病的治疗药物的推荐

推荐	推荐类别	证据水平
在慢性 HFrEF 恶化的情况下，如没有血流动力学不稳定或禁忌证，应当尽力继续用循证的、修饰疾病的治疗。	I	C
在新发 HFrEF 的情况下，应在血流动力学稳定后，尽力启动这些治疗。	I	C

### 地高辛

地高辛最适用于伴快速心室率 (>110 bpm) 的房颤患者，如果先前没有用过，可静脉推注 0.25-0.5mg（中到重度肾功能不全的患者，0.0625-0.125mg 可能足够）。然而，对于有共病或影响地高辛代谢的其他因素（包括其他药物）和/或老年人，理论上，维持量可能难以估计，在这种情况下，应根据外周血地高辛浓度测定，经验性地

确定维持量。

#### 血管加压素拮抗剂

血管加压素拮抗剂如托伐普坦可阻滞精氨酸加压素 (AVP) 在肾小管 V2 受体的作用, 促进水的排出。托伐普坦可用于治疗容量负荷过重伴难治性低钠血症的患者 (口渴和脱水为不良反应) [577]。

#### 阿片类药物

阿片类药物可缓解呼吸困难和焦虑。不推荐常规使用阿片类药物治疗 AHF, 对于严重呼吸困难, 主要是肺水肿的患者, 只能谨慎考虑用阿片类药物。剂量依赖的副作用包括恶心、低血压、心动过缓和呼吸抑制 (可能需要增加无创通气)。用了吗啡的患者中潜在死亡风险增高存在争议 [568,569]。

#### 抗焦虑药和镇静剂

激动或精神错乱患者可能需要抗焦虑药和镇静剂。慎用苯二氮卓类 (安定或劳拉西泮) 可能是最安全的方法。

#### 肾脏替代治疗

超滤是采用跨膜压力梯度去除通过半透膜的血浆水分。没有证据支持超滤作为 AHF 患者的一线治疗优于袢利尿剂 [571,578]。目前, 不推荐常规使用超滤, 而应局限于对利尿剂无效的患者。

### 急性心衰患者肾替代治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于利尿剂无反应的难治性充血患者, 可以考虑超滤治疗。	<b>IIb</b>	<b>B</b>	578-580
对于难治性容量负荷过重和急性肾损伤的患者, 应当考虑肾替代治疗。	<b>IIa</b>	<b>C</b>	

对于难治性容量负荷过重: 对补液措施无效的尿少、严重高钾血症 ( $K^+ \geq 6.5 \text{ mmol/L}$ )、严重酸中毒 ( $\text{pH} < 7.2$ )、血清尿素氮水平  $\geq 25 \text{ mmol/L}$  ( $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ) 和血肌酐  $\geq 300 \text{ mmol/L}$  ( $\geq 3.4 \text{ mg/dL}$ ) 的患者, 表明可能需要启动肾替代治疗。

#### 机械辅助装置

##### 主动脉内球囊反搏 (IABP)

IABP 的常规适应证是: 在外科矫正特定急性机械问题 (如室间隔破裂和急性二尖瓣反流) 前、在严重的急性心肌炎期间、对选定的急性心肌缺血或心梗患者, 在 PCI 或手术血运重建之前、之中和之后, 用以支持循环。没有良好的证据表明, 对其他原因的心源性休克, IABP 是有益的。

##### 心室辅助装置

心室辅助装置和其他类型的机械循环支持 (MCS) 可用作选定患者的 “桥接到决定” 或长期使用 (见 13 节)。

##### 其他干预

对于伴胸腔积液的 AHF 患者, 如果适合可考虑胸穿抽液, 以缓解呼吸困难。

对于腹水患者, 可考虑腹穿着抽液以缓解症状。这种手术通过降低腹内压, 还可部分使跨肾压力梯度正常, 从而, 改善肾脏滤过 [581]。

### 12.3.4 心源性休克患者的管理

心源性休克的定义是：尽管充盈状态足够仍有低血压（SBP<90 mmHg），伴有低灌注的征象（表 12.2）。心源性休克的发病机制从低输出量严重终末期慢性心衰到首次心源性休克急性发作。后者通常由 STEMI 引起，但也可由除了 ACS 外的各种原因引起。心源性休克患者应立即进行综合评估。对于所有疑似心源性休克的患者，都需要立即行 ECG 和超声心动图检查。对于 ACS 并发心源性休克的患者，推荐行直接冠脉造影（在入院 2 小时内），争取做冠脉血运重建<sup>[114,535]</sup>。还应考虑经动脉导线行侵入性监测。

关于评估和治疗心源性休克的最好血流动力学监测，包括肺动脉导管，尚未达成共识。

药物治疗通过增加心输出量和提升血压，有助于改善器官灌注。药物管理包括正性肌力药，必要时加用升压药。治疗要以器官灌注和血流动力学的连续监测为指导。可以考虑用肺动脉导管。当平均动脉压需要药物支持时，推荐用升压药——去甲肾上腺素。多巴酚丁胺是最常用的肾上腺能正性肌力药。左西孟旦也可与升压药联用<sup>[582,583]</sup>。在多巴酚丁胺和去甲肾上腺素的基础上，输注左西孟旦治疗继发于 AMI 的心源性休克，可改善心血管血流动力学而不引起低血压<sup>[582,583]</sup>。PDE3 抑制剂可能是另一种选择，尤其是在非缺血性患者<sup>[561,584]</sup>。

然而，除了联用几种正性肌力药物外，当效果不明显时，必须考虑装置治疗。最近，IABP-SHOCK II 试验显示，使用 IABP 不能改善 AMI 并心源性休克患者的预后<sup>[585,586]</sup>。故不推荐常规使用 IABP。

## 12.4 循证口服药物治疗的管理

因 AHF 入院时，除了存在血流动力学不稳定（如症状性低血压、低灌注、心动过缓）、高钾血症或严重肾功能受损外，口服修饰疾病的心衰治疗药物应当继续。在这些情况下，每天口服治疗的药物可减量或暂时停用，直到患者稳定。除了心源性休克外，在 AHF 住院时，特别是 β 受体阻滞剂能安全地继续使用。最近一项汇总分析表明，对于因 AHF 住院的患者，停用 β 受体阻滞剂与住院死亡率、短期死亡率和短期再住院或死亡联合终点显著增高相关<sup>[587]</sup>。

## 12.5 因 AHF 住院患者临床状态的监测

患者应每天称体重，并保持一张准确的液体平衡表。最好监测肾功能，每天测定 BUN/尿素、肌酐和电解质。不推荐常规使用导尿管。

入院时肾功能通常是受损的，但可随利尿剂的使用而改善或恶化。应持续常规监测脉搏、呼吸频率和血压。没有研究表明，对 AHF 患者侵入性血流动力学监测排除心源性休克的有用性。有证据表明，在住院期间测定利钠肽可能有助于计划出院。在住院期间利钠肽浓度降低的患者，在 6 个月时心血管死亡率和再住院率降低<sup>[588-590]</sup>。

### 因 AHF 住院患者临床状态监测的推荐

推荐	推荐类别	证据水平
推荐对心率、节律、呼吸频率、氧饱和度和血压进行标准的无创监测。	I	C
推荐患者每天应称体重并完成一份准确的液体平衡表。	I	C
推荐每天评估心衰相关的体征和症状（如呼吸困难、肺部啰音、外周水肿、体重），以评价液体负荷过重的纠正情况。	I	C
推荐在静脉用药治疗期间和启动了 RAAS 拮抗剂时，频繁（通常每天）检测肾功能（血尿素氮、肌酐）和电解质（钾、钠）。	I	C
对于经过治疗仍有低血压和持续存在症状的患者，应当考虑用动脉内导线监测。	IIa	C
对于尽管进行了药物治疗，仍存在顽固性症状（特别是低血压和低灌注）的患者，可以考虑肺动脉导管检查。	IIb	C

## 心源性休克患者的管理推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对所有疑似心源性休克的患者，推荐立即做 ECG 和超声心动图检查。	I	C	
应迅速将所有心源性休克患者转到具有心导管 24 小时/7 天服务能力、并有专用 ICU/CCU、能提供短期机械循环支持的三级医疗保健中心。	I	C	
对于 ACS 并发心源性休克的患者，推荐立即（在入院 2 小时内）行冠脉造影，旨在行冠脉血运重建。	I	C	
推荐行连续 ECG 和血压监测。	I	C	
推荐用动脉导线行侵入性监测。	I	C	
如果没有明显液体负荷过重的征象，作为一线治疗推荐液体冲击（生理盐水或林格氏液>200ml/15-30min）。	I	C	
为了提高心输出量可以考虑静脉用正性肌力药（多巴酚丁胺）。	IIb	C	
存在持续性低血压时，如需维持收缩压，可以考虑用升压药（去甲肾上腺素优于多巴胺）。	IIb	B	558
不推荐常规用主动脉内气囊泵（IABP）治疗心源性休克。	III	B	585, 586
依患者的年龄、共病和神经功能而定，可以考虑用短期机械循环支持治疗难治性心源性休克。	IIb	C	

## 12.6 出院标准和高危期的随访

表 12.6 急性心衰患者的治疗目标

立即进行 (ED/ICU/CCU)
改善血流动力学和器官灌注
恢复氧合作用
缓解症状
限制心脏和肾脏损害
预防血栓栓塞
减少 ICU 住院时间
中间阶段 (住院)
识别病因和相关共病
调整控制症状和充血的治疗和优化血压
启动和上调修饰疾病的药物治疗
对于适宜的患者考虑装置治疗
出院前和长期管理
制定一份保健计划, 提供: 上调和监测药物治疗的时间表 复查装置治疗的需要和时机 何时随访? 谁看病人?
纳入疾病管理方案、教育、和启动适当的生活方式调整
预防早期再入院
改善症状、生活质量和提高生存率。

因 AHF 住院的患者, 满足如下条件医学上适合出院<sup>[552]</sup>:

- 血流动力学稳定、血容量正常、明确了循证的口服药物、且在出院前至少 24 小时肾功能稳定;
- 一旦提供了个体化的教育和自我保健的建议。

患者最好应当是:

- 参加了疾病管理计划; 出院前随访计划必须到位且与初级保健团队沟通清楚;
- 出院一周由全科医生随诊;
- 如果可行, 出院 2 周内由医院心脏团队复诊。

慢性心衰患者应在多学科心衰服务组内随访。出院前和出院后的管理应当遵循 HFA 的诊疗标准<sup>[540,591,592]</sup>。

## 12.7 在急性心衰不同管理阶段的治疗目标

在 AHF 患者治疗期间, 人们应能区别随后需要不同治疗方法的阶段。重要的是, AHF 患者不同管理阶段的治疗目标也是不同的, 总结于表 12.6。

## 13. 机械循环支持 (MCS) 和心脏移植

### 13.1 机械循环支持

对于慢性或急性心衰不能用药物治疗稳定的患者, MCS 系统可用于减轻衰竭心室的负荷并维持终末器官足



够的灌注。急性心源性休克患者，起初使用体外非耐用的生命支持系统短期帮助治疗，以便可以计划更明确的治疗。慢性药物难治性患者，可用一个永久性植入左室辅助装置（LVAD）来治疗。表 13.1 列举了使用机械循环辅助装置的当前适应证<sup>[593]</sup>。

**表 13.1 描述机械循环支持各种适应症的术语**

桥接到决定 (BTD) / 桥接到桥接 (BTB)	对于心源性休克患者，短期使用 MCS（如 ECLS 或 ECMO），直到血流动力学和终器官灌注稳定，长期 MCS 的禁忌证（复苏后的脑损伤）被排除和其他的治疗选择包括长期 VAD 治疗或心脏移植得到评估。
桥接到候选者 (BTC)	使用 MCS（通常 LVAD）改善终器官功能，以使对心脏移植不合格的患者变得合格。
桥梁接到移植 (BTT)	在移植前使用 MCS（LVAD 或 BiVAD）让存在死亡高风险的患者活下来，直到有供体器官可用。
桥梁接到恢复 (BTR)	使用 MCS（通常 LVAD）保持患者活着，直到心脏功能足以恢复到移除 MCS。
替代治疗 (DT)	对于终末期心衰不适合移植的患者或长期等待心脏移植的患者，作为移植的一种替代，长期使用 MCS（LVAD）

BiVAD=双心室辅助装置；ECLS=体外生命支持；ECMO=体外膜肺氧合；LVAD=左室辅助装置；MCS=机械循环支持；VAD=心室辅助装置。

### 13.1.1 急性心力衰竭的机械循环（MCS）

为了管理 AHF 或心源性休克（INTERMACS 水平 1）患者，体外生命短期机械支持系统，包括经皮生命支持装置、体外生命支持（ECLS）和体外膜肺氧合（ECMO），可用于支持左室或双室衰竭患者，直到心脏和其他器官功能恢复。这些装置的使用通常限于数天到数周。静脉-动脉 ECMO 后生存率（SAVE）评分可有助于预测难治疗性心源性休克接受 ECMO 患者的生存率状况（可通过在线循环查找 <http://www.save-score.com>）<sup>[594]</sup>。

此外，MCS 系统特别是 ECLS 和 ECMO，能用于急性和迅速恶化的心衰或心源性休克患者的“桥接到决定”（BTD），以稳定血流动力学和恢复终器官功能，并允许为心脏移植或更耐用的 MCS 装置的可能性，进行充分的临床评估<sup>[595]</sup>。

对于包括正性肌力药在内的标准治疗无效的患者，关于临时经皮 MCS 治疗获益的证据是有限的。在一篇对 3 项随机临床试验的汇总分析中，纳入了经皮 MCS 与 IABP 治疗，总共 100 例心源性休克患者，经皮 MCS 似乎是安全的，证实血流动力学更好，但不改善 30 天死亡率，且与更多的出血并发症相关<sup>[596]</sup>。在对左室功能受损患者高危 PCI 的随机试验（PROTECT II）中，用 IABP 或血流动力学支持装置的患者，30 天主要不良事件发生率是不同的<sup>[597]</sup>。根据这些结果，临时经皮 MCS 不能推荐作为急性心源性休克已证明或有效的治疗。对选定的患者，MCS 可作为明确治疗的一种桥接。当患者心脏没有恢复的可能性，没有资格行长期 MCS 支持或心脏移植时，可能需要做出撤除 MCS 的艰难决定。

### 13.1.2 机械循环支持治疗终末期慢性心力衰竭

表 13.2 INTERMACS(机械辅助循环支持跨部门注册)对重度心衰患者划分的阶段

INTERMACS 水平	NYHA 分级	描述	装置	用 LVAD1 年生存率
1.心源性休克“玉石俱焚”	IV	尽管增加了儿茶酚胺的剂量和/或用了 MCS, 血流动力学仍不稳定, 伴有靶器官严重低灌注(严重心源性休克)。	ECLS, ECMO, 经皮支持装置	52.6±5.6%
2.用正性肌力药支持, 功能进行性下降, “在正性肌力药上滑行”	IV	静脉内正性肌力药支持有可接受的血压, 但肾功能、营养状态或充血的征象迅速恶化。	ECLS, ECMO, LVAD	63.1±3.1%
3.稳定但依赖正性肌力药“依赖性稳定”	IV,	用小或中等剂量正性肌力药血流动力学稳定, 但由于低血压、症状恶化或进行性肾功能衰竭必须用药。	LVAD	78.4±2.5%
4.休息有症状“飞行常客”	IV, 不卧床	可暂停正性肌力药物治疗, 但患者有频繁的症状复发, 通常伴有液体负荷过重。	LVAD	78.7±3.0%
5.运动不耐受“足不出户”	IV, 不卧床	完全停止体力活动, 休息时稳定, 但常有中度液体潴留和一定程度的肾功能不全。	LVAD	93.0±3.9% <sup>a</sup>
6.运动受限“轻伤能走”	III	体力活动轻度受限, 休息时没有充血。轻微活动易疲乏。	LVAD/ 讨论 LVAD 作为选择	-
7.“占位符”	III	没有复发和最近液体平衡稳定的 NYHA III 级患者。	作为选择讨论 LVAD	-

ECLS=体外生命支持; ECMO=体外膜肺氧合; INTERMACS=机械辅助循环支持跨部门注册; LVAD=左室辅助装置。

心脏移植一直是终末期慢性心衰患者有限的治疗选择。难治性慢性心衰越来越多而愿意捐献器官者越来越少, 使得等待心脏移植的患者排队增多且等待时间延长(在欧洲移植覆盖的地区, 平均等待 16 个月)<sup>[598]</sup>。60% 以上患者是在高度紧急状态下移植的, 留给不太紧急排队移植患者的机会很少。每年排队心脏移植的患者, 比实际移植的患者数多 3 倍, 2013 年欧洲移植等候者的死亡率为 21.7%<sup>[598]</sup>。

最近的数据表明, 进行了 LVAD 支持的患者, 在移植等候名单中的生存率可有改善<sup>[599]</sup>。因此, MCS 装置特别是连续血流 LVAD, 日益被视为心脏移植的一种替代。LVAD 最初是用作短期 BTT 方法被开发出来的(表 13.1)<sup>[600]</sup>, 但是现在 LVAD 已经用于数月到数年长期排队等待移植的患者(有 BTT 适应证、植入了 MCS 装置的患者, 当前只有 10% 在 1 年排队期间会接受一个器官)或不适合移植作为永久治疗或替代治疗的患者。认为年纪太大或不适合心脏移植而用永久性 LVAD 的患者数, 正在稳定增长。这些患者大多数, 尽管适合心脏移植, 但终身 LVAD 治疗已经成为临床现实。对于仔细选定的接受了最新连续血流装置的患者, 当前 2-3 年的生存率是非常好的, 可心脏移植后早期的生存率相媲美<sup>[595]</sup>。然而, 关于长期预后可用的数据很少。在用连续血流 LVAD 装置的患者, 主要是不适合移植的患者中, 1 年生存率为 80%, 2 年生存率为 70%。值得注意的是, 在年龄为 70 岁、没有糖尿病、肾损害或心源性休克的患者, 记录到 2 年生存率为 85%<sup>[601,602]</sup>。作为 BTT 接受了 LVAD 的患者, 移植后生存率, 与不需要或未接受桥接的患者相似或更好<sup>[599]</sup>。尽管技术有了改进, 但出血、血栓栓塞(两者均可引起卒中)、泵血栓形成、动力传动系统感染和装置失效, 仍然是明显的问题, 并影响植入 MCS 患者的长期预后<sup>[599,603-606]</sup>。推荐这类装置只应在具备训练有素的专科心衰医师和外科医师的中心, 和有在经过培训的护理人员的门诊 LVAD 诊所中植入和管理<sup>[607]</sup>。

有些患者，在 MCS 期间左室发生逆重构和功能改善，可允许移除 LVAD（“桥接到恢复”（BRT））。这种结局更可能见于急性暴发性但原因可逆的心衰，如急性心肌炎或围产期心肌病<sup>[608,609]</sup>。LVAD 还作为“桥接到候选”（BTC）使用，以允许终器官功能不全的恢复、右室功能的改善、肺动脉高压的缓解，从而可让起初心脏移植不合格的患者变得合格。

对于不太严重的患者，如还没有用正性肌力药物支持的患者，早期植入心室辅助装置，已在最近的一项试验中得到检验，显示预后比继续用药物治疗的患者更好<sup>[605]</sup>。INTERMACS 注册研究同样显示，植入了更高 INTERMACS 等级的患者，其预后更好，但大多数 VAD 植入是在 INTERMACS 水平 1-3 做的<sup>[604,610]</sup>。

此外，需要记住在这些移植合格的患者中，不没有对比药物治疗与 MCS 装置的 RCT（表 13.2）。

**表 13.3 可能适合植入左室辅助装置的患者**

尽管优化了药物和装置治疗仍有严重症状>2 个月且有如下 1 项及以上的患者：

LVEF<25%，和如果测定，峰值 VO<sub>2</sub><12mL/kg/min；

无明显诱因在既往 12 个月内因心衰住院≥3 次；

依赖静脉注射正性肌力药物治疗；

由于灌注减少和心室充盈压不够(PCWP≥20mmHg 和收缩压≤80-90 mmHg 或 CI≤2 L/min/m<sup>2</sup>)，进行性终器官功能不全（肾功能和/或肝功能不全）；

不存在严重右室功能不全和重度三尖瓣反流。

CI=心脏指数；PCWP=肺毛细血管楔压；VO<sub>2</sub>=耗氧量。

要考虑 MCS 的终末期心衰患者，通常显示很多心血管功能下降的临床表现<sup>[593]</sup>，可能已经在用连续正性肌力药物支持或表现出终末器官功能的降低。肝肾功能障碍的标志物、血液学和凝血功能异常和血清白蛋白水平降低与预后不良相关<sup>[611,612]</sup>。

评估右室功能至关重要，因为术后右室衰竭可大大增高移植死亡率并降低移植后的生存率。然而，有很多评价右室的方法（见 5.2.3 节）。如果右室衰竭预计是潜在可逆的，除了植入 LVAD 外，可以考虑使用一个离心泵作临时（数天到数周）体外右室辅助装置。植入 LVAD 装置后，慢性双心室衰竭或存在持续右心室衰竭风险的患者，可能需要植入双心室辅助装置（BiVAD）。需要长期 BiVAD 支持的患者必须是移植合格的，因为 BiVAD 治疗不适合替代治疗。BiVAD 治疗的预后不及 LVAD 治疗，因此，在右室功能恶化前，应当讨论 VAD 治疗的适应证。移除自体心脏植入完全型人工心脏，应限于选定的不能用 LVAD 治疗（不能修复的室间隔缺损、心脏破裂）的患者。

**难治性心衰患者植入机械循环支持的推荐**

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于尽管优化了药物和装置治疗，仍为终末期心衰、适合心脏移植的患者，为了改善症状，降低心衰住院风险和早亡风险，应当考虑用 LVAD(桥接到移植适应症)。	IIa	C	
对于尽管优化了药物和装置治疗，仍为终末期心衰、不适合心脏移植的患者，应当考虑用 LVAD，以降低早亡风险。	IIa	B	605, 612, 613

LVAD=左室辅助装置。

有活动性感染、严重肾、肺或肝功能不全或心脏停搏后或由于心源性休克引起不确定的神经功能状态的患者，

通常不是 BTT 或 DT 的候选者，但可能是 BTC 的候选者（表 13.3）。

## 13.2 心脏移植

心脏移植是终末期心衰一种可接受的治疗<sup>[614,615]</sup>。虽然从来没有进行有对照的试验，但存在一种共识即只要应用适当的选择标准，与常规治疗相比，移植可显著提高生存率、运动能力、生活质量、并能恢复工作。

**表 13.4 心脏移植：适应证和禁忌证**

要考虑的患者	有严重症状、预后不良和没有剩余的替代治疗选择。 有积极性、见多识广、情绪稳定。 能遵守术后所需要的强化治疗。
禁忌证	活动性感染。 严重的外周动脉或脑血管疾病。 药物不可逆的肺动脉高压（应当考虑用 LVAD 以便随后重新评估明确候选资格）。 癌症（应与肿瘤学专家合作，对每个患者的肿瘤复发风险进行分层）。 不可逆的肾功能不全（如肌酐清除率 $<30\text{mL/min}$ ）。 有多器官受累的系统性疾病。 预后不良的其他严重共病。 移植前 $\text{BMI}>35\text{kg/m}^2$ （推荐减肥以达到 $\text{BMI}<35\text{kg/m}^2$ ）。 当前饮酒或药物滥用。 被认为没有社会支持的患者。 在门诊条件下不足以达到依从治疗。

除了供体心脏短缺外，移植的主要挑战是有效性受限的后果和长期免疫抑制治疗的并发症（如抗体介导的排斥反应、感染、高血压、肾功能衰竭、恶性肿瘤和冠状动脉血管病变）。最近已经更新心脏移植的适应证和禁忌证，总结于表 13.4<sup>[616]</sup>。需要考虑的是有些禁忌证是暂时的和可治的。虽然活动性感染仍然是心脏移植的相对禁忌证，但只要团队遵循某些严格的管理原则，HIV、肝炎、Chagas 病和结核病患者，可被认为是合适的移植候选人。对于需要心脏移植的肿瘤患者，应与肿瘤专家密切合作，进行肿瘤复发风险的个体化分层<sup>[616]</sup>。

对于有潜在可逆或可治的共病，如癌症、肥胖、肾功能衰竭、烟草使用和药物不可逆转的肺动脉高压患者，应当考虑使用机械循环支持特别是 LVAD，随后重新评估以明确候选资格。

## 14. 多学科团队管理

用于心衰（HFrEF 和 HFpEF 两者）管理的非药物、非装置/手术干预，总结于表 14.1 和 14.2，关于其使用的详细实践推荐已经由 ESC 的 HFA 出版<sup>[591,592]</sup>。没有证据表明，这些干预自身可改善死亡率、发病率或生活质量。因此，对这些干预没有用证据水平给予推荐。一些例外是在多学科框架内诊疗的执行、监测和运动训练（见推荐表），所有各项讨论如下。

### 14.1 医疗保健的组织

心衰患者的管理目标是提供一个“无缝的”医疗保健体系，这个体系包括贯穿医疗保健全程的社会和医院。心衰患者的医疗保健标准预期应由 ESC 的 HFA 出版<sup>[591]</sup>。为了达到这个目标，其他服务如心脏康复和姑息治疗，必须整合到心衰患者总体条款中。这个完整的保健软件包的交付，重要的是多学科管理方案的设计，旨在通过患者教育、药物治疗的优化、心理支持和提高医疗保健的使用，进行结构式随访，来改善预后（表 14.1）。这样的策略可降低患者出院后的心衰住院率和死亡率<sup>[624,625]</sup>。这些方案成功的关键是，协调心衰保健的连续性和医疗保健

系统内，由各种服务提供的整个医疗保健的链条。这需要心衰从业人员（主要是心血管病专家、心衰护士和全科医生）和其他专家包括药剂师、营养师、理疗师、心理学家、姑息治疗提供者和社会工作者之间的密切协作。在不同的国家和医疗保健情况下，心衰管理方案的内容和结构可能不同。表 14.1 显示了方案的成分和推荐。心衰服务应当方便患者及其家人和保健提供者。电话服务热线可能有助入专业建议的接入。

**表 14.1 心衰患者管理方案的特性和组成**

特性	应当采用多学科的方法（心脏病专家、初级保健医生、护士、药剂师、理疗师、营养师、社会工作者、外科医师、心理学专家，等）。
	应当针对高危有症状的患者。
	应当包括主管和受过专业教育的员工。
组成成份	优化药物和装置管理。
	充分的患者教育，特别强调依从性和自我保健。
	患者参与症状监测和弹性利尿剂使用。
	出院后随访（定期临床和/或基于家庭的访视，如可能给予电话支持或远程监测）。
	增加医疗保健联系（通过面对面随访和电话联系，如可能通过远程监测）。
	失代偿发作时促进就医。
	对体重、营养状态、功能状态、生活质量或实验室所见不明原因的变化进行评估（并采取相应的干预）。
	获得先进的治疗选择。
对患者和家人和/或看护者提供心理支持。	

#### 心衰患者的运动、多学科管理和监测的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐鼓励心衰患者有规律的有氧运动，以改善功能能力和症状。	I	A	321, 618-621
推荐鼓励稳定的 HFrEF 患者有规律的有氧运动，以降低心衰住院风险。	I	A	618, 619
推荐心衰患者参加多学科保健管理方案，以降低心衰住院和死亡风险。	I	A	622-625
对于在行优化治疗、稳定的心衰患者，可以考虑转给初级保健医生进行长期随访，以监测治疗的有效性、疾病进展和患者的依从性。	IIb	B	626, 627
对于既往因心衰住过院的症状性心衰患者，可以考虑使用导线植入性血流动力学监测系统（CardioMems）来监测肺动脉压力，以降低复发性心衰住院的风险。	IIb	B	628, 629
对于症状性 HFrEF（LVEF≤35%）患者，可以考虑基于 ICD（IN-TIME 方法）的多参数监测，以改善临床预后。	IIb	B	630

ICD=植入式心脏转复除颤器；IN-TIME=对心衰患者基于植入的多参数远程监测。

网站 <http://www.heartfailurematters.org> 是患者和家属上网获取专业信息的一种选择。

## 14.2 出院计划

出院后早期再住院是常见的，可通过协调出院计划来解决。患者应期待的保健标准已经由 HFA 和急性心脏保健协会出版<sup>[540,631]</sup>。当患者的病情稳定后，即应开始出院计划。在住院期间，要给患者提供自我保健改善预后的信息和教育。当患者的血容量正常和任何诱发住院的因素得到了处理时，就应安排出院。出院后有医生早期随访的医院显示，可降低 30 天内再住院率，而对出院患者启动了门诊随访预约方案的医院，已经显示要比没有采取这一策略的医院能较大幅度降低再住院率<sup>[632]</sup>。

### 14.3 生活方式建议

很少有证据表明，特定的生活方式建议可改善生活质量或预后；然而，提供这一信息已经成为自我保健教育的关键成分。应给患者提供足够的最新建议来做生活方式调整和自我保健的决定。理想的是对住院的那些患者，在出院前就开始给予生活方式的建议。信息应根据个体需要因人而异，并考虑可能影响信息记忆的相关共病（如认知功能受损和抑郁）。HFA 已经出版了实践推荐<sup>[591]</sup>。所包含的核心议题推荐于表 14.2。

### 14.4 运动训练

几篇对小型研究的系统综述和 Meta 分析显示，通过运动训练的体力调节可改善心衰患者的运动耐力、健康相关的生活质量，并降低心衰住院率。单项大型 RCT<sup>[618]</sup>显示，全因死亡率或全因住院率的一级复合终点，有适度而非显著的降低。死亡率没有降低，并没有提出安全性的担心<sup>[618,633]</sup>。最近 Cochrane 关于运动训练的综述<sup>[619]</sup>，纳入了 33 项试验共 4740 例心衰患者（主要是 HFrEF）。在随访大于 1 年的试验中，随着运动死亡率有降低趋势。与对照组相比，运动训练可降低总体和心衰特定住院率，并改善生活质量。关于运动训练的实践推荐已由 HFA 出版<sup>[120]</sup>。

有证据表明，HFpEF 患者运动训练具有几方面的获益，包括用峰值氧耗量客观测定的运动能力改善，生活质量改善，用超声心动图评估的舒张功能改善<sup>[312,620,621,634]</sup>。

推荐心衰患者，无论 LVEF 如何，都做适当设计的运动训练（见推荐表）。

表 14.2 为了优化学习和促进共享决策，包括患者教育和专业人员行为的关键主题和自我保健技能

教育主题	患者技能	专业人员行为
定义，病因和心衰的演变（包括预后）	<ul style="list-style-type: none"> <li>了解心衰的病因、症状和疾病演变。</li> <li>做出现实决策包括临终治疗的决定。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>提供考虑教育级别和健康知识的口头和书面信息。</li> <li>认识心衰疾病患者的沟通障碍，以定期间隔提供信息。</li> <li>在诊断时、做治疗选择决定时、临床情况有变化时和患者要求时，敏锐地交流预后信息。</li> </ul>
症状、监测和自我保健	<ul style="list-style-type: none"> <li>监测和识别体征和症状的变化。</li> <li>知道如何及何时联系专业医师。</li> <li>按照专业建议，知道何时自我管理利尿治疗和液体摄入。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>提供个性化信息来支持自我管理如： 在呼吸困难或水肿加重或 3 天内突然意外体重增加&gt;2 kg 的情况下，患者可增加其利尿剂剂量和/或提醒其医疗团队。</li> <li>使用弹性利尿剂方案。</li> <li>适宜时借助于如塑料小药盒的自我保健支持。</li> </ul>
药物治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>了解药物的适应症、剂量和副作用。</li> <li>认识常见的副作用并知道何时通知专业医师。</li> <li>认识按处方服药的获益。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>提供剂量、作用和副作用的书面和口头信息。</li> </ul>
植入装置和经皮/手术干预	<ul style="list-style-type: none"> <li>了解手术/植入装置的适应症和目的。</li> <li>认识常见的并发症并知道何时通知专业医师。</li> <li>认识手术/植入装置的重要性和获益</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>提供关于获益和副作用的书面和口头信息</li> <li>提供定期控制装置功能以及定期检查文档的书面和口头信息。</li> </ul>
免疫	<ul style="list-style-type: none"> <li>接受预防流感和肺炎性疾病的免疫。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有关当地指南和免疫实践的建议。</li> </ul>
饮食和酒精	<ul style="list-style-type: none"> <li>避免过多液体摄入。</li> <li>认识需要改变液体摄入如： 在高温和高湿、恶心/呕吐时，增加摄入。 严重心衰患者可考虑限制液体 1.5-2 L/day，以缓解症状和充血。</li> <li>监测体重和预防营养不良。</li> <li>吃得健康，避免过多盐（&gt;6g/天）摄入和保持健康体重。</li> <li>戒酒或避免过多饮酒，特别是酒精性心脏病患者。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>考虑体重、高温和高湿时个性化的液体摄入信息。在急性失代偿时调整建议并考虑在临终时改变这些限制。</li> <li>根据心衰病因，因人而异的饮酒建议，如酒精性心脏病患者禁酒。</li> <li>正常饮酒指南（男性每天 2 单位，女性每天 1 单位）。1 单位为纯酒精 10mL（如 1 杯葡萄酒、半品脱啤酒、烈酒 50ml）肥胖的管理（见 11.15 节）。</li> </ul>
吸烟和毒品	<ul style="list-style-type: none"> <li>戒烟和戒毒。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>戒烟、停药和替代治疗参考专家建议。</li> <li>如果患者希望支持戒烟，考虑转诊认知行为治疗和心理治疗。</li> </ul>
运动	<ul style="list-style-type: none"> <li>进行足以激发轻度到中度呼吸急促的运动。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>运动建议要认识体力和功能的限制如虚弱、并发症。</li> <li>适宜时安排运动计划。</li> </ul>
旅游和休闲	<ul style="list-style-type: none"> <li>根据体力准备旅游和休闲活动。</li> <li>根据湿度（飞行和潮湿气候）监测和相应液体摄入。</li> <li>注意用某些药物（如胺碘酮）接触日光时的不良反应。</li> <li>考虑高海拔对氧合作用的影响。</li> <li>在飞机上随身行李带上药物，列一清单，以通用名写上你的治疗药物和剂量。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>参照当地国家关于 ICD 的具体规定。</li> <li>在 ICD 存在时，提供关于飞行安全装置的建议。</li> </ul>
睡眠和呼吸（见共病 11.6 节）	<ul style="list-style-type: none"> <li>认识睡眠问题及其与心衰的关系，并知道如何优化睡眠。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>提供诸如利尿时机、睡眠环境和装置支持的建议。</li> <li>存在睡眠障碍呼吸时，提供减肥/控制体重的建议。</li> </ul>
性行为（见共病 11.7 节）	<ul style="list-style-type: none"> <li>只要性行为不引起过度的症状，就放心进行性行为。</li> <li>认识性行为的问题及其与心衰的关系，进行治疗和如何处理勃起功能障碍。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>提供消除勃起功能障碍诱因和治疗勃起功能障碍可用的药物的建议。</li> <li>必要时转诊给性专家咨询服务。</li> </ul>
心理方面	<ul style="list-style-type: none"> <li>理解在心衰患者中，抑郁症状和认知功能障碍更常见，可能影响依从性。</li> <li>认识在疾病过程中可能发生的心理问题，与生活方式改变、药物治疗、植入装置和其他手术（包括机械支持和心脏移植）相关。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>定期交流有关疾病、治疗选择和自我管理的信息。</li> <li>涉及心衰管理的家人和看护人和自我保健。</li> <li>必要时，转给专家行心理支持。</li> </ul>

## 14.5 随访和监测

心衰患者可得益于生物医学参数的定期随访和监测，以确保安全性和药物的最佳剂量，并检出并发症或疾病进展的发生（如房颤的发作或贫血的发生），这可能需要改变管理。监测可在家庭访视时、在社会或医院诊室通

过患者自己进行；用或不用植入装置通过远程监测或通过结构式电话支持（STS）进行。最佳的监测方法有赖于当地组织和资源并因患者而异。例如，在不稳定期或药物优化期间将需要更频繁的监测。老年人也可从较频繁地监测获益。有些患者是机敏的，可参与自我监测。

**表 14.3 老年心衰患者监测和随访的具体推荐**

监测虚弱，寻找和解决虚弱评分恶化的可逆原因(心血管的和非心血管的)。
药物审查：缓慢优化心衰药物的剂量，频繁监测临床状态。减少多重用药，减少数量、剂量和方案的复杂性。考虑停用对症状缓解和生活质量没有即时作用的药物（如他汀类）。审查利尿剂治疗的时机和剂量以降低尿失禁风险。
必要时，考虑转诊给老年团队专家诊疗，和转给全科医生、社会工作者等，对患者及其家庭进行随访和支持。

心衰患者循环利钠肽水平升高预示预后不良，而从循环失代偿恢复期利钠肽水平降低则与预后良好相关<sup>[588-590]</sup>。根据心衰患者循环利钠肽的变化来监测临床状态和决定治疗似乎是合理的，但已发表的几项研究提出了不同的结果<sup>[635-638]</sup>。这就使我们不能推荐广泛使用这种方法。

心衰患者的远程医疗，也称为远程患者管理，有不同的临床试验结果<sup>[639]</sup>。几篇汇总分析提示临床获益，但包括 3700 例以上患者的很多前瞻性临床试验没有证实这一点。这些临床试验包括 Tele-HF<sup>[640]</sup>、TIM-HF<sup>[641]</sup>、INH<sup>[642]</sup>、WISH<sup>[643]</sup>和 TEHAF<sup>[644]</sup>。很明显，不仅有一种类型的远程医疗，每种方法都需要评估其各自价值。

最近，2 种独立的方法用于治疗 HFpEF 或 HFrEF 患者，对改善临床预后被证明是成功的。这些方法包括心脏微机电系统（已在 550 例 HFrEF 和 HFpEF 患者试用）<sup>[628]</sup>和 IN-TIME 方法（已在 664 例 HFrEF 患者试用）<sup>[630]</sup>，可以考虑在选定的心衰患者中使用（见推荐表）。

## 14.6 老年、虚弱和认知功能受损的患者

心衰管理和自我保健因老年、共病、认知功能受损、虚弱和社会支持受限而变得很复杂。心衰也是老年住院的首位原因，心衰与住院时间延长和死亡风险增高相关<sup>[645]</sup>。

在心衰的老年人中虚弱是很常见的。最近研究提示，在年龄>80 岁的心衰患者中>70%以上存在虚弱<sup>[645]</sup>。虚弱评分系统可提供一种客观的评估，并能识别虚弱的存在或虚弱水平的变化。虚弱评分高的患者会得益于与心衰专家团队的密切接触、较频繁的随访和监测，以及个体化的自我保健支持。

虚弱评分<sup>[646]</sup>包括步行速度（步速试验）、计时起立-行走试验、PRISMA-7 问卷、虚弱评分<sup>[647]</sup>、Fried 评分<sup>[647,648]</sup>和简易体能状况量表(SPPB)。

认知功能受损与心衰通常共存。急性精神错乱还与失代偿性心衰相关，在住院时就可能存在。认知功能可用细微精神状态检查<sup>[649]</sup>或蒙特利尔认知评分来评估<sup>[650]</sup>。精神错乱和心衰在老年人中更常见，且与死亡率增高、自我保健能力较差和住院时间较长相关<sup>[651]</sup>。当前，没有临床证据表明，心衰药物治疗会加重或改善认知功能。然而，心衰药物对心衰预后的有利影响提示应当使用这类药物。除了药物依从性帮助外，多学科心衰团队与专家痴呆支持团队合作的支持，个体化的自我保健建议和家人/看护人的参与，可改善复杂心衰药物和自我保健方案的依从性（见表 14.2 患者教育）（表 14.3）。

## 14.7 姑息治疗和临终关怀

姑息治疗包含症状控制、患者支持以及帮助患者及其家庭之间的沟通，并应在疾病轨迹早期介绍给患者并随着疾病的进展而逐步深入开展。应当与患者、心脏病专家、护士和全科医生讨论，做出决策将保健关注点从延缓疾病进展转向优化生活质量。如果患者要求，患者的家人应当参与这样的讨论<sup>[652,653]</sup>（表 14.4）。姑息治疗服务的主要成分推荐于表 14.5。姑息治疗已在 ESC 的 HFA 立场报告<sup>[654]</sup>中详细讨论。姑息治疗的专家与心衰团队和/



或初级保健医生之间，使用一种共享的方法，需要保持密切联系，以解决和优化患者保健的合作。最近初步研究提示症状负担和生活质量有改善<sup>[653,655]</sup>，但这些数据太有限还不能提供推荐。

**表 14.4 应当考虑临终关怀的心衰患者**

监测虚弱，寻找和解决虚弱评分恶化的可逆原因(心血管的和非心血管的)。
进行性功能(身体的和精神的)下降，大多数日常活动依赖别人。
尽管优化了药物和非药物治疗，仍有严重的心衰症状，生活质量差。
尽管优化了治疗，仍频繁住院或其他严重的失代偿发作。
排除了心脏移植和机械循环支持的可能。
心脏恶病质。

**表 14.5 对于心衰患者姑息治疗服务的主要组成部份**

着重尽可能好地改善和保持患者及其家人的生活质量，直至其死亡。
频繁评估晚期心衰和其他共病引起的症状（包括呼吸困难和疼痛），并注重缓解症状。
访问患者及其家人，根据需要给予心理支持和精神护理。
晚期的护理计划，要考虑到患者选择死亡和复苏地点的意愿（可能包括装置如起搏器和/或植入式心脏复除颤器的失活）。

特定的治疗和行动可减轻症状和改善生活质量，但证据基础有限：

- 吗啡（需要用较大剂量时须加用止吐剂）可用于减轻呼吸困难、疼痛和焦虑<sup>[656]</sup>。
- 提高吸入的氧浓度可缓解呼吸困难。
- 利尿剂管理可用于缓解严重充血或优化症状控制（充血和口渴）。
- 减少可降低血压的心衰药物以维持足够的氧合作用并降低跌倒风险。

理想的是，这些治疗应在患者的家中进行。在大多数情况下，整个家庭应接受社会支持<sup>[652]</sup>。应通过与患者和其家人讨论，应订出一份管理计划，内容应包括：

- 讨论关于停用对症状管理或健康相关生活质量没有即刻效果的药物，例如降低胆固醇和治疗骨质疏松的药物
- 患者关于复苏尝试决定的文件。
- 临终时 ICD 的失活（根据当地法律法规）。
- 首选的照料和死亡的地点。
- 对患者和其家人/看护者的情绪支持，为了心理和精神支持适当转诊。

很显然，症状和生活质量会随着时间而变化，建议定期重新评估。姑息治疗可提供对患者症状和需要的客观评估，可能有助于确定治疗的有效性。

姑息结局分数包括姑息治疗预后评分<sup>[657]</sup>、Karnofsky 体能量表<sup>[658]</sup>和慢性疾病治疗-姑息治疗的功能评估（FACIT-Pal）<sup>[659]</sup>。

## 15. 证据的差距

负责管理心衰患者的医生，通常要在没有足够证据或专家意见共识的情况下来做治疗决策。下面是选定的、常见的值得将来临床研究解决的问题的简短列表。

### 1. 定义、诊断和流行病学

- 对于 HFmrEF/HFpEF，研究进入基本特征、病理生理和诊断（新方法）
- 包括所有大陆的患者在内的心衰发病率和患病率的流行病学更新
- 对于影像学和生物标志物，对特定影像模式和生物标志物效用的研究，以改善临床预后（如生物标志物指导的治疗、CAD/心肌缺血的检出、晚期钆增强 CMR、超声心动图应变测量、负荷超声心动图，等）
- 在医学界、公众和政策制定者中心衰知晓率的提高

### 2. 旨在预防和筛查心衰的策略

- 评估比较性临床有效性和不同策略筛查心衰的成本/效益比

### 3. 药物治疗

- 识别对当前指南建议的药物治疗的无反应者
- 对 HFpEF 对特定病因（如心肌炎、围产期心肌病）的靶向治疗
- 针对改善心肌细胞功能（如肌动-肌球蛋白激活、肌浆网/内质网  $Ca^{2+}$ -ATP 酶激活、鱼尼丁受体稳定、能量调节）的治疗或针对非心肌细胞间质（如抗纤维化/基质重构）的治疗。
- HFmrEF/HFpEF 的治疗（ARNIs、 $\beta$  受体阻滞剂、可溶性甲咪基环化酶抑制剂、静滴铁剂）。

### 4. 装置和介入治疗

- 在特定亚组中的 ICD 适应证（如：ARVC 和 HFmrEF/HFpEF）和 ICD 对象的优选
- 是 QRS 波形态还是间期是 CRT 反应的预测指标
- 在房颤患者的 CRT
- 对于房颤患者作为一项节律控制策略，肺静脉消融的效果
- 复发性危及生命的室性心动过速的介入治疗方法
- 对房颤远程监测策略的作用
- 非手术（经皮）矫正功能性二尖瓣和三尖瓣反流
- 对于伴有慢性稳定性 CAD 的心衰患者，冠脉造影/血运重建适应证的识别
- 新型 LVAD 作为替代治疗和桥接到移植的效果。

### 5. 共病

- 更好的理解特定心衰人群的病理生理和可能的治疗，包括：
- 老老年
- 年轻患者
- $eGFR < 30$  mL/min
- 糖尿病患者
- 心脏毒性药物化疗引起的心衰

- 肌萎缩
- 恶病质和抑郁症
- HFrEF/HFpEF/HFmrEF 患者中心衰相关的睡眠障碍呼吸的治疗。

### 急性心衰

- AHF 患者“治疗时机”概念的前瞻性评估
- 评估是否表现型不足为引起治疗不能改善 AHF 患者预后的原因
- 更好地定义和治疗利尿剂抵抗
- 硝酸酯治疗 AHF 的作用
- 改善死亡率和发病率的治疗
- 因心衰住院出院后，预防早期再住院的策略和治疗。

### 其他/其余方面

- 由重要的临床试验排除了心衰患者的治疗流程
- 姑息治疗和临终关怀管理和结局评估
- 多学科诊疗、患者的自我管理及其依从性的优化整合。

## 16.来自指南的核心信息

推荐	推荐类别	证据水平
<b>对于疑似或确诊心衰患者心脏影像检查的推荐</b>		
推荐用 TTE 评估疑似心衰患者的心肌结构和功能，以明确 HFrEF、HFmrEF 或 HFpEF 的诊断。	I	C
推荐用 TTE 评估 LVEF，以检出为 HFrEF 推荐的、适合循证药物或装置（ICD、CRT）治疗的心衰患者。	I	C
<b>旨在预防或延缓明显心衰的发生或预防症状发作前死亡的推荐</b>		
推荐治疗高血压以预防或延缓心衰的发作和延长生命。	I	A
推荐用 ACEI 治疗无症状左室功能不全和有心肌梗史的患者，以预防或延缓心衰的发作和延长生命。	I	A
推荐用 β 受体阻滞剂治疗无症状左室功能不全和有心肌梗史的患者，以预防或延缓心衰的发作和延长生命。	I	B
<b>症状性射血分数降低的心衰患者有指征的药物治疗</b>		
除了 β 受体阻滞剂外，推荐用 ACEI 治疗症状性 HFrEF 患者，以降低其心衰住院和死亡风险。	I	A
除了 ACEI 外，推荐用 β 受体阻滞剂治疗稳定性、症状性 HFrEF 患者，以降低心衰住院和死亡风险。	I	A
尽管用了一种 ACEI 和一种 β 受体阻滞剂治疗，仍有症状的 HFrEF 患者，推荐用 MRA 治疗，以降低心衰住院和死亡风险。	I	A
<b>对选定的症状性射血分数降低的心衰患者推荐的其他药物治疗</b>		

推荐用利尿剂治疗有充血体征和/或症状的患者，以改善症状和运动能力。	<b>I</b>	<b>B</b>
对于尽管优化了 ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂和 MRA 治疗仍有症状、不卧床的 HFrEF 患者，推荐用沙库巴曲/缬沙坦作为 ACEI 的一种替代，以进一步降低心衰住院和死亡风险。	<b>I</b>	<b>B</b>
对于症状性 (NYHAII-IV 级) HFrEF 患者可能引起危害的治疗 (或联合治疗)		
不推荐用地尔硫卓或维拉帕米治疗 HFrEF 患者，因为它们可增高心衰恶化和心衰住院的风险。	<b>III</b>	<b>C</b>
不推荐增加 ARB (或肾素抑制剂) 到 ACEI 与 MRA 的联合方案来治疗心衰患者，因为存在增高肾功能不全和高钾血症的风险。	<b>III</b>	<b>C</b>
植入式心脏转复除颤器治疗心衰患者的推荐		
二级预防 对于已从血流动力学不稳定所致室性心律失常恢复的患者，预期生存>1 年、有良好的功能状态，推荐用 ICD 以降低猝死和全因死亡风险。	<b>I</b>	<b>A</b>
一级预防 对于尽管优化药物治疗了 $\geq 3$ 个月，仍有症状性 (NYHAII-III 级) 和 LVWF $\leq 35\%$ 的心衰患者，只要预期其生存显著长于 1 年，有良好的功能状态，而且他们有如下情况，推荐用 ICD 以降低猝死和全因死亡风险。		
• IHD (除非他们在过去 40 天内有一次心梗)	<b>I</b>	<b>A</b>
• DCM	<b>I</b>	<b>B</b>
在心肌梗死 40 天内不推荐植入 ICD，因为在这时植入不能改善预后。	<b>III</b>	<b>A</b>
心脏再同步化治疗植入治疗心衰患者的推荐		
对于优化了药物治疗，仍有症状的心衰患者，窦性心律、QRS 波间期 $\geq 150\text{ms}$ 且呈 LBBB 图形、LVEF $\leq 35\%$ ，推荐植入 CRT 以改善症状，降低发病率和死亡率。	<b>I</b>	<b>A</b>
对于优化了药物治疗，仍有症状的心衰患者，窦性心律、QRS 波间期 130-149ms 且呈 LBBB 图形、LVEF $\leq 35\%$ ，推荐植入 CRT 以改善症状，降低发病率和死亡率。	<b>I</b>	<b>B</b>
对于有心室起搏指征和高度房室传导阻滞的 HFrEF 患者，无论 NYHA 分级如何，推荐植入 CRT 而不是右室起搏，以降低发病率。这包括心房颤动的患者 (见 10.1 节)。	<b>I</b>	<b>A</b>
CRT 禁用于 QRS 波间期 $< 130\text{ms}$ 的患者	<b>III</b>	<b>A</b>
对于心衰患者的共病不推荐的治疗		
对于伴有中枢性睡眠呼吸暂停为主的 HFrEF 患者，不推荐匹配伺服通气，因为可增高全因死亡率和心血管死亡率。	<b>III</b>	<b>B</b>
对心衰患者不推荐噻唑烷二酮类 (格列酮类)，因为其增高心衰恶化和心衰住院的风险。	<b>III</b>	<b>A</b>
对于心衰患者不推荐 NSAIDs 或 COX-2 抑制剂，因为其增高心衰恶化和心衰住院的风险。	<b>III</b>	<b>B</b>
对于疑似 AHF 患者诊断性检测的推荐		
推荐对所有急性呼吸困难和疑似 AHF 的患者，根据情况检测血浆利钠肽 (BNP、NT-proBNP 或 MR-proANP) 水平，以帮助鉴别 AHF 与急性呼吸困难的非心脏原因。	<b>I</b>	<b>A</b>
AHF 患者药物治疗的管理推荐		
对于因液体负荷过重所致体征/症状而住院的 AHF 患者，推荐静脉内用袢利尿剂，以改善症状。在静脉内使用利尿剂期间，推荐定期监测症状、尿量、肾功能和电解质。	<b>I</b>	<b>C</b>

对于因液体负荷过重所致体征/症状而住院的 AHF 患者，推荐静脉内用袢利尿剂，以改善症状。在静脉内使用利尿剂期间，推荐定期监测症状、尿量、肾功能和电解质。	I	C
对于新发 AHF 或慢性失代偿性心衰、没有接受口服利尿剂的患者，推荐的起始剂量应为呋塞米 20-40mg（或等同剂量）静脉注射；对于长期用利尿剂治疗的患者，静脉注射的剂量至少应与口服剂量相等。	I	B
推荐利尿剂以间歇推注或连续滴注的方式给予，剂量和疗程应根据患者和症状和临床状态调整。	I	B
如果患者不是有症状的低血压或低灌注，不推荐用正性肌力药，因为存在安全性顾虑。	III	A
心源性休克的管理推荐		
对于所有疑似心源性休克的患者，推荐立即行 ECG 和超声心动图检查。	I	C
应迅速将所有心源性休克的患者转到具有 24 小时/7 天导管服务能力、有专用的 ICU/CCU、能提供短期机械循环支持的三级诊疗中心。	I	C
AHF 患者口服循证的修饰疾病治疗药物的推荐		
对于慢性 HFrEF 恶化的患者，在没有血流动力学不稳定或禁忌证的情况下，应力图继续采用循证的修饰疾病的治疗。	I	C
心衰患者的运动、多学科管理和监测的推荐		
推荐鼓励心衰患者规律地有氧运动，以改善功能能力和症状。	I	A
推荐鼓励稳定的 HFrEF 患者规律地有氧运动，以降低心衰住院风险	I	A
推荐心衰患者参加一项多学科的管理方案，以降低心衰住院和死亡风险。	I	A

AHF=急性心力衰竭；BNP=B 型利钠肽；COX-2=环氧合酶-2；CRT=心脏再同步化治疗；DCM=型心肌病；HFpEF=射血分数保留的心衰；HFrEF=射血分数降低的心衰；ICD=植入式转复除颤器；LVEF=左室射血分数；MRA=盐皮质激素受体（醛固酮受体）；NSAID=非甾体类抗炎药；OMT=优化药物治疗；TTE=经胸超声心动图。

## 17.网络附录

网络附录中的所有网络数据和网络表格都可在欧洲心脏杂志在线找到，也可通过 ESC 网站找到。

## 18.附录

指南原文可到 <http://www.escardio.org/guidelines> 查看。

European Heart Journal Advance Access published May 20, 2016

## 19.参考文献：

1. Filippatos G, Khan SS, Ambrosy AP, Cleland JGF, Collins SP, Lam CSP, Angermann CE, Ertl G, Dahlstrom U, Hu D, Dickstein K, Perrone S V, Ghadanfar M, Bermann G, Noe A, Schweizer A, Maier T, Gheorghiu M. International Registry to assess medical Practice with Longitudinal observation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. Eur J Heart Fail 2015;17:527-533.
2. 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.
3. McMurray JJJ V. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. Eur Heart J 2015;36:3467-3470.

4. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977–982.
5. 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.
6. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody R J, Chioncel O, Collins SP, Dunnmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014;2:97–112.
7. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Cecconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Hung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P, Members AF, McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Guidelines ESCC for P, Reviewers D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803–869.
8. McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;3623: 228–238.
9. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998– 2008. *JAMA* 2011;306:1669–1678.
10. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695–1702.
11. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ V, Gavazzi A, Bergh C-H., Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacs P, Bohm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 9:684–694.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810–1852.
13. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
14. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137–1146.
15. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
16. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England*; 2004;25:1614–1619.

17. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira AG. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531–539.
18. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772–777.
19. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail* 2011;13:467–471.
20. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE, Sachs APE, Kirkels JH, Lammers J-WJ, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887–1894.
21. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154–2162.
22. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;
23. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG, Marwick TH, Jeffery IM, McGill DA. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. *Med J Aust* 2006;184:151–154.
24. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A, Kors JA, Thiery J, Bruegel M, Haerting J, Werdan K. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population—the CARLA study. *PLoS One* 2013;8:e59225.
25. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G, Masson S, Cacciatore G, Colivicchi F, Uguccioni M, Perucci CA, Boccanelli A. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:718–729.
26. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, Fioretti PM. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:253–261.
27. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605–613.
28. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, Herpin D. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I-PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREServed Systolic Function: an epidemiological regional study). *Am J Cardiol* 2011;108:1289–1296.
29. Peyster E, Norman J, Domanski M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. *J Card Fail* 2004;10:49–54.
30. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Reeder GS, Lopez-Jimenez F, Weston SA, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. *Am Heart J* 2003;145:742–748.
31. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.
32. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *NEngl J Med* 2006;355:251–259.
33. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750–1757.
34. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail* 2014;16:1049–1055.
35. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Cres

- po Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–817.
36. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404–1413.
37. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:440–446.
38. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization inpatients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:429–436.
39. Lupo NJ, de Antonio M, Vila J, Penafiel J, Galan A, Zamora E, Urrutia A, Bayes-Genis A. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bioheart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One* 2014;9:e85466.
40. Levy WC. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433.
41. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF, Carson PE, Maggioni AP, Mann DL, Pitt B, Poole-Wilson PA, Levy WC. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392–398.
42. Davie P, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335–339.
43. Mant J, Doust J, Roalfo A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FDR. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1–207, iii
44. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, Van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518–527.
45. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95–107.
46. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–2873.
47. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Zuithoff NPA, Liem AH, Hoes AW. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2015;17:187–195.
48. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers J-WJ, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
49. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
50. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.
51. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Petrie MC, McMurray JJ V. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1845–1854.



52. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, Poppe KK, Earle N, Whalley GA, Squire IB, Dougherty RN, McMurray JJV. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGI C). *Eur Heart J* 2014;35:2714–2721.
53. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PPA, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014; 2:24–31.
54. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.
55. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
56. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SMC, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537–541.
57. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JI, Smellie WSA, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.
58. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:194–200.
59. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349–1353.
60. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111:274–279.
61. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729–734.
62. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:611–617.
63. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
64. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437–445.
65. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
66. Marwick TH, Raman SV, Carrion I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:429–439.
67. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and

- invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857–864.
68. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381–396.
69. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:220–227.
70. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego J, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbone JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt J-U, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1031–1041.
71. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, Nieman K, Lancellotti P. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:147–153.
72. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsov A, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.
73. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, Neglia D, Edvardsen T, Kitsiou A, Scholte AJHA, Schroder S, Cosyns B, Gargiulo P, Zamorano JL, Perrone-Filardi P. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J* 2014;35:3417–3425.
74. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliass TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11.
75. Ewald B, Ewald D, Thakkinian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101–113.
76. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978–1984.
77. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:S15–S20.
78. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:619–628.
79. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CSP. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1668–1682.
80. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753–1760.
81. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:199–209.
82. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.

83. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressure in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226–1233.
84. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788–1794.
85. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1345–1361.
86. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, Drouet E, Linde C, Daubert C, KaRen investigators. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:106–113. ESC Guidelines Page 68 of 85 by guest on May 24, 2016 <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> Downloaded from
87. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588–595.
88. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
89. Cosyns B, Plein S, Nihoyannopoulos P, Smiseth O, Achenbach S, Andrade MJ, Pepi M, Ristic A, Imazio M, Paelinck B, Lancellotti P. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:12–31.
90. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss H-P, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648.
91. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:276–283.
92. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, Felix R, Gutierrez C, Jaimovich R, Ianni BM, Soares J, Olaya P, Rodriguez MV, Flotats A, Giubbini R, Travin M, Garcia E V. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun* 2014;35:818–823.
93. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093.
94. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, Van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2728.
95. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, Pe´rez de Isla L, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recomm

- endations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:3–46.
96. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
  97. Galie` N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;37:ehv317.
  98. Smith BCF, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:41–51.
  99. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–289.
  100. Garnier F, Eicher J-C, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho L-S, Wolf J-E, Laurent G. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:648–654.
  101. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eise nberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Rosenson RS, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. *Circulation* 2010;121:2462–2508.
  102. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:794–805.
  103. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neuberger S, Schulz-Menger J, Schelbert EB. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:92.
  104. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, Asakura M, Kitakaze M. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:166–175.
  105. Bonow RO, Castelvichio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, She L, Holly TA, Desvigne-Nickens P, Kosevic D, Rajda M, Chrzanowski L, Deja M, Lee KL, White H, Oh JK, Doenst T, Hill JA, Rouleau JL, Menicanti L. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1121–1129.
  106. McDiarmid AK, Loh H, Nikitin N, Cleland JG, Ball SG, Greenwood JP, Plein S, Sparrow P. Predictive power of late gadolinium enhancement for myocardial recovery in chronic ischaemic heart failure: a HEART sub-study. *ESC Heart Fail* 2014;1:146–153.
  107. Cleland JGF, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, Chattopadhyay S, Norell MS, Pennell DJ, Senior R. The heart failure revascularisation trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011;13:227–233.
  108. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special

- focus on nephrogenic systemic fibrosis. *Top Magn Reson Imaging* 2015;24:57–65.
109. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:416–424.
110. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–2594.
111. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–2012.
112. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastner A, Knuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
113. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferrara J, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni A, Pietrangeli P, Pries AR, Romeo F, Ryde L, Simoons-Schotman ML, Steg PG, Timmis A, Yildirir A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
114. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015;ehv320.
115. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvechchio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, Stewart R, Jhund PS, Desvigne-Nickens P, Panza JA, Bonow RO, Sun B, San TR, Al-Khalidi HR, Rouleau JL, Velazquez EJ, Cleland JGF. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2092–2100.
116. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–1158.
117. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363–372.
118. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617–1625.
119. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJS, Conraads V, Lambrinou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmidt J-P, Seferovic PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 20

- 14: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2014;16:929–941.
120. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid J-P, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347–357.
121. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby J-J, Arbelot C, Liteplo A, Sargisyan A, Silva F, Hoppmann R, Breitkreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577–591.
122. Roma-Rodrigues C, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *Appl Clin Genet* 2014;7:195–208.
123. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123:19–26.
124. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932–1963.
125. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, Bellazzi R, Tajik JA, Bonow RD, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:304–318.
126. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB, SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;278:212–216.
127. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
128. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. *Arch Intern Med* 2011;171:384–394.
129. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT, SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
130. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
131. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677–1682.
132. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Hakansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: the cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015;8:422–427.
133. Goncalves A, Claggett B, Hund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015;36:939–945.
134. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail* 2015;17:367–373.

135. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015;132:1786–1794.
136. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I, Watson C, O’Hanlon R, Bermingham M, Patle A, Badabhagn MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74.
137. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326–2331.
138. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914–921.
139. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249–254.
140. Protection H, Collaborative S, Emberson JR, Ng LL, Armitage J, Bowman L, Parish S, Collins R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF Heart Protection Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:311–319.
141. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–313.
142. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
143. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1365–1372.
144. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. 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.
145. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau JL, Rouleau J, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
146. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–1390.
147. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri M, Vincent J, Zannad F, Noll G, Weir R, O’Neill B, Bohm M, Hillis WS, Grieve A, Rouleau J-L, Gerasimos F, Fitchett D, Lepage S, Madan M, Sussex B, Tremblay G, Welsh R, Wong G, Hutyra M, Kettner J, Ostadal P, Spinar J, Vojacek J, Barboteu M, Collet J-P, Coste P, Cottin Y, Ducos D, Galinier M, Teiger E, Zemor G, Bauersachs J, Hambrecht R, Hauf G, Heuer H, Mudra H, Munzel T, Steiner S, Strasser R, Sydow K, Tschope C, Wachter R, Werner N, Alexopoulos D, Babalis D, Pyrgakis V, Dezi C, Lupkovics G, Polgar P, Tomcsanyi J, Herrman J, ten Berg JM, Gorny J, Kubica J, Lewczuk J, Zmuda W, Hranai M, Kovar F, Margoczy R, Micko K, Sumbal J, Genover XB, Ortiz AF, Sala MF, Garcia CG, Munoz CP, Rey Blas JR, Soriano FR, Adamson D, Alamgir F, Chauhan A, Lip G, Martin T, McCann G, Newby D, Smith D. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;35:2295–2302.
148. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
149. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylaxis

- lactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
150. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
  151. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384–394.
  152. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, Rahimi K, Colhoun HM, Waters DD, LaRosa JC, Amarenco P, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Koren MJ, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, MacFadyen JG, Solomon SD, Davis BR, Simpson LM, Nakamura H, Mizuno K, Marfisi RM, Marchioli R, Tognoni G, Athyros VG, Ray KK, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, McMurray JJ. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J* 2015;36:1536–1546.
  153. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356–366.
  154. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJV, Cowie MR, Rich M, Pocock S, Swedberg K, Maggioni A, Gamble G, Ariti C, Earle N, Whalley G, Poppe KK, Doughty RN, Bayes-Genis A. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes* 2014;38:1110–1114.
  155. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C, Sleight P, Teo K, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115:1371–1375.
  156. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874–2879.
  157. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaeckter A, Levine JH. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.
  158. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–2488.
  159. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
  160. Gheorghide M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GMC, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin* 2013;9:285–290, v–vi.
  161. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghide M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123–1133.
  162. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
  163. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
  164. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-conver



- ting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
165. 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.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliumiene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
167. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, ElAllaf D, Vittinghoj J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
168. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
169. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
170. 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.
171. Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
172. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. 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.
174. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
175. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
176. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–2435.
177. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
178. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
179. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
180. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.

181. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *Jam Coll Cardiol* 2012;59:1938–1945.
182. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
183. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057.
184. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr K, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;314:1547–1552.
185. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
186. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–1230.
187. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823–837.
188. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886–893.
189. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay J-M, Hugon J, Cohen-Solal A. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer’s diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015;36:902–905.
190. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 2001;919:115–121.
191. Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M, Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M. Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1268–1270.
192. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, Pal P, Valentin M-A, Hinder M, Jhee S, Gevorkyan H, Rajman I. The effect of LCZ696 on amyloid- $\beta$  concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec 12. doi: 10.1111/bcp.12861 [Epub ahead of print]
193. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22.
194. 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.
195. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, Zhou J, Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901–906.
196. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831–1838.
197. Ziffo J, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
198. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, VandenBerg MP, RACE III Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.

199. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99–101.
200. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go A S. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015; 8:49–58.
201. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel C, Fox KAA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363–2370.
202. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Groenveld HF, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1311–1318.
203. Lucas M, Kimmig M, Karalis G. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid Insights* 2013;6:13–20.
204. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knutti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers: D, Funck-Brentano C, Poldermans D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
205. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray J, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
206. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GYH, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, Shunichi H, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Lip GYH, Tullio MR, Di, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Valle ML, Buchsbaum R, Investigators W. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1859–1869.
207. Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, Morais J, Pullicino P, Rasmussen LH, Marin F, Lane DA. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:681–695.
208. Gheorghide M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelwicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309:1125–1135.
209. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115–128.

210. Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;31:824–831.
211. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751–1756.
212. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia-Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92:1610–1615.
213. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1102–1107.
214. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52–60.
215. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107–1114.
216. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856–863.
217. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3:487–496.
218. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, Klein H, Stolen C, Meyer S, Stein KM, Ramuzat A, Schubert B, Daum D, Neuzil P, Botman C, Castel MA, D'Onofrio A, Solomon SD, Wold N, Ruble SB. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac Therapy for Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:425–433.
219. Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, Bart BA, Czarnecka D, Jastrzebski M, Kusiak A, Augostini R, Jagielski D, Witkowski T, Khayat RN, Oldenburg O, Gutleben K-J, Bitter T, Karim R, Iber C, Hasan A, Hibler K, Germany R, Abraham WT. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:889–894.
220. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, Augostini R, Krueger S, Kolodziej A, Gutleben K-J, Khayat R, Merliss A, Harsch MR, Holcomb RG, Javaheri S, Ponikowski P. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail* 2015;3:360–369.
221. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Abraham WT. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* 2011;161:329–337.e2.
222. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misier AR, Curnis A, Böcker D, Remppis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Tamborsky M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1019–1028.
223. Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583.
224. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D,

- Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
225. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302.
226. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rupprecht R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–754.
227. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
228. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427–1436.
229. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471–1480.
230. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Hallstrom A, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LYT, Sanders GD. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail* 2014;2:623–629.
231. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, Cleland JGF, Levy WC, Francis DP. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J* 2015;36:1676–1688.
232. Miller RJH, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant ADM, Wilton SB. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:792–799.
233. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton A, Cappato R, Dorian P, Hallstrom A, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Lee KL, Mark DB, Moss AJ, Steinman R, Inoue LYT, Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:179–186.
234. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001289.
235. Yap S-C, Schaer BA, Bhagwandien RE, Kuhne M, Dabiri Abkenari L, Osswald S, Szili-Torok T, Sticherling C, Theuns DA. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart* 2014;100:1188–1192.
236. Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, Groeneveld PW, Shalaby A, Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2388–2394.
237. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, Hügler B. Long-term benefit of implantable cardioverter-defibrillator therapy after elective device replacement: Results of the INcidence free SURvival after ICD REplacement (INSURE) trial—a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2013;34:130–137.
238. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NAM, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:784–789.
239. Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1305–1309.

240. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:117–128.
241. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator. *Jam Coll Cardiol* 2010;56:194–203.
242. 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. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997;350:1417–1424.
243. Andrey JL, Gomez-Soto FM, Romero SP, Escobar MA, García-Egido AA, Garcia-Arjona R, Gomez F, GAMIC (Grupo para Atención Médica Integrada de Cadiz). Mortality of newly diagnosed heart failure treated with amiodarone: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2011;151:175–181.
244. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, Lukas MA, Moullet C, Scherhag A, Komajda M, Cleland JGF, Remme W, Di Lenarda A, Swedberg K, Poole-Wilson PA. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *J Card Fail* 2007;13:340–345.
245. Piepoli M, Villani GQ, Ponikowski P, Wright A, Flather MD, Coats AJ. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int Cardiol* 1998;66:1–10.
246. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110:607–613.
247. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gøtzsche O, Levey S, Crijns H, Amalie Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–2687.
248. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781–788.
249. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010;12:1564–1570.
250. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;150:795–802.
251. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
252. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NAM, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275–2283.
253. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JBM, Hersi A, Gulaj M, Wijfels MCEF, Santi E, Manotta L, Arenal A. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on anti-tachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1903–1911.
254. Cleland JGF, Buga L. Device therapy: defibrillators—a shocking therapy for cardiomyopathy? *Nat Rev Cardiol* 2010;7:69–70.
255. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:106–113.
256. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, Theuns D, Park RE, Wright DJ, Connelly DT, Fynn SP, Murgatroyd FD, Sperzel J, Neuzner J, Spitzer SG, Ardashev AV, Oduro A, Boersma L, Maass AH, Van Gelder IC, Wilde AA, van Dessel PF, Knops RE, Barr CS, Lupo P, Cappato R, Grace AA. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010;363:36–44.

257. Aziz S, Leon AR, El-Chami MF. The subcutaneous defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1473–1479.
258. Olde Nordkamp LRA, Knops RE, Bardy GH, Blaauw Y, Boersma LVA, Bos JS, Delnoy PPHM, van Dessel PFHM, Driessen AHG, de Groot JR, Herrman JPR, Jordaens LJLM, Kooiman KM, Maass AH, Meine M, Mizusawa Y, Molhoek SG, van Opstal J, Tijssen JGP, Wilde AAM. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcutaneous and transvenous implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J* 2012;163: 753–760.e2.
259. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DAMJ, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1605–1615.
260. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen S-E, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekva T, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
261. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Mabo P, Lazarus A, Ritter P, Levy T, McKenna W, Daubert J-C. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
262. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
263. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–1932.
264. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert J-C. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628–634.
265. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
266. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang ASL. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547–3556.
267. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey J, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
268. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
269. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeiffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694–1701.
270. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
271. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Toth K, Linde C, REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1033–1041.

- entricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837–1846.
272. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenvenik J, Daubert C. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592–2599.
273. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101:1800–1806.
274. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, St John Sutton M. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585–1593.
275. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420–2429.
276. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert J-C. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
277. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;14:1490–1497.
278. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;97:740–747.
279. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1894–1903.
280. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239–1246. studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239–1246.
281. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Kleber S, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail* 2013;1:500–507.
282. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1199–1205.
283. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–1405.
284. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;36:1983–1989.
285. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pinã IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;174:1340–1348.
286. Sohaib SMMA, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015;3:327–336.
287. Cleland JGF, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J* 2009;157:457–466.



288. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015;36:1948–1951.
289. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 2015;17:424–431.
290. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–1165.
291. Funck RC, Mueller H-H, Lunati M, Piorowski C, De Roy L, Paul V, Wittenberg M, Wuensch D, Blanc J-J. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace* 2014;16:354–362.
292. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan J, StJohn Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
293. Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, Lonnert-Holm S, Blomstrom P, Freemantle N, Remp T, Cleland JGF. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2009;30:782–788.
294. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509–1518.
295. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region Trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:427–434.
296. Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2014;113:988–994.
297. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, Van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Haugue M, Ritter P, Bordachar P. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: Implications for clinical trial design and clinical practice. *Int J Cardiol* 2013;168:2228–2237.
298. Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, Schauerte P, Theuns D, Thibault B, Kirchhof P, Hasenfuss G, Dickstein K, Leclercq C, Linde C, Tavazzi L, Ruschitzka F. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace* 2014;16:109–128.
299. Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:77–85.
300. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387–1395.
301. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Hartley B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
302. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E, RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved

- ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–1277.
303. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CSP, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghiade M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2797–2815.
  304. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJ, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;17:665–671.
  305. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XHT, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998–1005.
  306. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91–97.
  307. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:78–85.
  308. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83–91.
  309. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359: 2456–2467.
  310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
  311. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.
  312. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, Van Gelder IC. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1171–1178.
  313. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150–2158.
  314. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
  315. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
  316. Kirchof P, Benussi S et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Forthcoming.
  317. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirch

- hof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryde L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsoufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
318. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915–923.
319. Ryde L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes H-P, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen M-R, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Stroömberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.
320. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107–2117.
321. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Frühling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780–1791.
322. Katritsis DG, Siontis GCM, Camm AJ. Prognostic significance of ambulatory ECG monitoring for ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;56:133–142.
323. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:270–276.
324. Turakhia MP, Ullal AJ, Hoang DD, Than CT, Miller JD, Friday KJ, Perez M V, Freeman JV, Wang PJ, Heidenreich PA. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). *Clin Cardiol* 2015;38:285–292.
325. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlof B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJM, Kose S, McMurray J, Perrone-Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalkwijk MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Ueatoa H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
326. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, Bittencourt LA, Poyares D, Castro L de S, Tufik S, Paola A de. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:368–374.
327. Gilat H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large

- epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e45.
328. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias. *J C Cardiovasc Med* 2014;1.
329. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, MoerchJoergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LVA, Platou ES, Becker D, Messier MD, Huikuri HV. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;122:1258-1264.
330. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Gardini A, Giordano A. Mechanisms and immediate outcome of in-hospital cardiac arrest in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;87:655-657, A10-A11.
331. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1030 - 1040.
332. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303-1308.
333. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18-25.
334. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berruezo A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2013;168:4093-4097.
335. Morris PD, Robinson T, Channer KS. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. *Postgrad Med J* 2012;88:706-712.
336. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-380.
337. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ V, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86-92.
338. McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, Remme W, Sharpe DN, Ford I. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525-530.
339. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598-1603.
340. Han M, Zhang Y, Sun S, Wang Z, Wang J, Xie X, Gao M, Yin X, Hou Y. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:405-415.
341. Martin RIR, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2014;100:1506-1510.
342. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:330.
343. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ, Casey TP, Lockett CR, Henry WL. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987;60:572-575.
344. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98: 2574-2579.

345. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JGF. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;95:924–930.
346. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:66–73.
347. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen S-A, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy J-M, Delacruz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lananias F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim K-H, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse H-F, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J-R, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–2276.
348. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol* 2006;110:27–32.
349. Hofmann R, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus immediately controls heart rate in patients with atrial fibrillation accompanied by severe congestive heart failure. *Heart* 2000;84:635.
350. Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlstrom U, Adiels M, Petzold M, Fu M. Prognostic significance of resting heart rate and use of b-blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015;8:871–879.
351. Mareev Y, Cleland JGF. Should b-blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clin Ther* 2015;37:2215–2224.
352. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchor AV, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, Veeger NJGM, Van Gelder IC. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RATE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005;149:1106–1111.
353. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
354. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJGM, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935–942.
355. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pokorney SD, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2691–2698.
356. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JGF, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489–1497.
357. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:660–668.
358. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944–1951.
359. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JMO, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey J-Y, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau J-L, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and h

- heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
360. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778–1785.
361. Ganesan AN, Nandal S, Luiker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2015;24:270–280.
362. Marrouche NF, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) – study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:987–994.
363. Khan AR, Khan S, Sheikh MA, Khuder S, Grubb B, Moukarbel GV. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first- or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:853–860.
364. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J-F, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005049.
365. A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). *Eur Heart J* 1992;13:1251–1258.
366. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962.
367. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1192–1200.
368. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, Lip GYH. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol* 2015;179:279–287.
369. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:857–864.
370. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–1507.
371. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
372. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
373. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, S`pınar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
374. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit M C, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdal M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallent

- in L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
375. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim K-H, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GYH, Kim J H, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
376. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
377. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R. A novel user-friendly score (HAS BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest J* 2010;138:1093–1100.
378. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
379. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
380. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt J-U, Simoons ML, Van de Werf F. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–1214.
381. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614–2623.
382. Price MJ, Reddy VY, Valderrabano M, Halperin JL, Gibson DN, Gordon N, Huber KC, Holmes DR. Bleeding outcomes after left atrial appendage closure compared with long-term warfarin: a pooled, patient-level analysis of the WATCHMAN randomized trial experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1925–1932.
383. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999;1:41–45.
384. Desai AS, McMurray JJ V, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, Gong J, Rizkala AR, Brahim A, Claggett B, Finn P V, Hartley LH, Liu J, Lefkowitz M, Shi V, Zile MR, Solomon SD. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990–1997.
385. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yip M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau J-L, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607–1616.
386. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, Lee KL, Borges-Neto S, Farsky PS, Jones RH, Berman DS, Bonow RO. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1860–1870.
387. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C, Sueta C, She L, Greene D, Lee KL, Jones RH, Velazquez EJ. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail* 2013;1:400–408.
388. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004;19:26–30.
389. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, Cleland J, Deharo J-C, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera

- M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bañs D, Bsata W, Buser P, Charon P, Daubert J-C, Dobreanu D, Faerstrand S, Le Heuzey J-Y, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013;34:2281–2329.
390. Blonde-Lacynober F, Morineau G, Estrugo B, Fillie E, Aussel C, Vincent J-P. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52:106–110.
391. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013;34:2795–2807.
392. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA, Comin-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014;174:268–275.
393. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226–1233.
394. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, Jeker U, Buser P, Pfisterer M, Brunner-La Rocca H-P. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J* 2010;160:308–314.
395. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM, Haahela T, Hurd SS, Inoue H, de Jongste JC, Lemanske RF, Levy ML, O'Byrne PM, Paggiaro P, Pedersen SE, Pizzichini E, Soto-Quiroz M, Szeffler SJ, Wong GWK, FitzGerald JM. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015;46:622–639.
396. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Available at <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> (date last accessed 12 February 2016).
397. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, De Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, De Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1–10.
398. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–271.
399. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091–1099.
400. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, Patrizi R, Pelliccia F, Gebara O, Pierrri H, Ramires JAF, Volterrani M, Fini M, Rosano GMC. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007;120:79–84.
401. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GMC. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina—the VASCO-angina study. *Int J Cardiol* 2013;168:1078–1081.
402. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GMC. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1814–1821.
403. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278–286.
404. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Naergren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250–1258.



405. Marazzi G, Gebara O, Vitale C, Caminiti G, Wajngarten M, Volterrani M, Ramires JAF, Rosano G, Fini M. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther* 2009;26:455–461.
406. Rosano G, Vitale C, Sposato B, Mercuro G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:16.
407. Wijesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp a. S, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: Relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;146:291–297.
408. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
409. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–310.
410. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
411. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337–2345.
412. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476–490.
413. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911–918.
414. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:261–263.
415. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227–252.
416. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793–799.
417. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:198–203.
418. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526–534.
419. Fuister S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschope C, Doehner W, Anker SD, Von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013;34:512–519.
420. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:253–259.
421. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:866–872.
422. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684–692.
423. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracycline

- clines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;6:CD003917.
424. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart As soc* 2014;3:e000472.
425. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–1111.
426. Zamorano J-L, Lancelotti P et al. 2016 Position paper on anticancer treatments and cardiovascular toxicity. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.Forthcoming.
427. Tjeerdsma G, Szabo BM, van Wijk LM, Brouwer J, Tio RA, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ. Autonomic dysfunction in patients with mild heart failure and coronary artery disease and the effects of add-on beta-blockade. *Eur J Heart Fail* 2001;3:33–39.
428. Fan H, Yu W, Zhang Q, Cao H, Li J, Wang J, Shao Y, Hu X. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med* 2014;63:36–42.
429. Diez-Quevedo C, Lupo J, Gonza lez B, Urrutia A, Cano L, Cabanes R, Altimir S, Coll R, Pascual T, de Antonio M, Bayes-Genis A. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:1217–1225.
430. Newhouse A, Jiang W. Heart failure and depression. *Heart Fail Clin* 2014;10:295–304.
431. Lahlou-Laforet K, Ledru F, Niarra R, Consoli SM. Validity of beck depression inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure Patients. *J Affect Disord* 2015;184:256–260.
432. Ski CF, Thompson DR, Hare DL, Stewart AG, Watson R. Cardiac Depression Scale: Mokken scaling in heart failure patients. *Health Qual Life Outcomes* 2012;10:141.
433. Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q, Wu W-F, Lu Y-J, Bo Z-D, He Y, Huang W-Q, Yao L-M. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2014;16:749–757.
434. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, Kraus W, Gottlieb S, Blackburn G, Swank A, Whellan DJ. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012;308:465–474.
435. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli S, Krishnan R. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692–699.
436. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Oakes R, Lukas MA, Andersson KM, Bell DSH, GEMINI Investigators for the. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236.
437. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:422–428.
438. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Pfeffer MA, Yusuf S. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699–1704.
439. Goode KM, John J, Rigby AS, Kilpatrick ES, Atkin SL, Bragadeesh T, Clark AL, Cleland JGF. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart* 2009;95:917–923.
440. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ V, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213–1218.
441. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel J-P, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.

442. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:689–697.
443. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, Rosano GMC. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;181:239–244.
444. Giagulli VA, Moghetti P, Kaufman JM, Guastamacchia E, Iacoviello M, Triggiani V. Managing erectile dysfunction in heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013;13:125–134.
445. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;34:2034–2046.
446. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;4:8–17.
447. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014;12:185.
448. Anker SD. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991–1997.
449. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312–1324.
450. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure - Emerging data and therapeutic implications. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. *Int J Cardiol*. 2015 Aug 11. pii: S0167-5273(15)30319-3. doi: 10.1016/j.ijcard. 2015.08.089. [Epub ahead of print]
451. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:272–280.
452. Mahoney BA, Smith WA, Lo D, Tsoi K, Tonelli M, Clase C. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003235.
453. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, Qunibi W, Pergola P, Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:222–231.
454. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211–221.
455. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Pinˆa IL, McCullough PA, Filippatos G, van der Meer P, Ponikowski P, Rasmussen HS, Lavin PT, Singh B, Yang A, Deedwania P. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1050–1056.
456. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057–1065.
457. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
458. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967–1975.
459. Lip GYH, Skjøth F, Overvad K, Rasmussen LH, Larsen TB. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol* 2015;104:1088–1096.
460. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse

- mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659–667.
461. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–1421.
462. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Z. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820–828.
463. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
464. Dorszewski A, Gołmann E, Dorszewski B, Werner GS, Kreuzer H, Figulla HR. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. *J Card Fail* 1997;3:91–96.
465. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1861–1865.
466. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;34:816–826.
467. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleskowska-Florek W, Zymlinowski R, Biegus J, Siwołowski P, Banasiak W, Anker SD, Filippatos G, Cleland JGF, Ponikowski P. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:2468–2476.
468. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJV, Anker SD, Gheorghiade M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827–834.
469. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448.
470. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–668.
471. Filippatos G, Farmakis D, Colet J, Dickstein K, Luscher TF, Willenheimer R, Parissis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1267–1276.
472. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jan 28. doi: 10.1002/ejhf.473. [Epub ahead of print].
473. Angermann C, Pia M, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, D'Ortho M-P, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095–1105.
474. O'Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, Neogoe P-E, Sirois MG, Lavoie J, Racine N, Liskowski M, Madore F, Tardif J-C, de Denus S, ANCHOR Investigators. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail* 2014;7:773–781.
475. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJV, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2114–2124.

- gl J Med 2013;368:1210–1219.
476. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455–469.
477. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;35:416–418.
478. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58–66.
479. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36:1437–1444.
480. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:41–48.
481. Brenner S, Gu ¨der G, Berliner D, Deubner N, Fro ¨hlich K, Ertl G, Jany B, Angermann CE, St ¨ork S. Airway obstruction in systolic heart failure-COPD or congestion? *Int J Cardiol* 2013;168:1910–1916.
482. Gu ¨der G, Brenner S, St ¨ork S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1–10.
483. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syva ¨nne M, Scholte op, Reimer WJM, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012;33: 1635–1701.
484. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Floras J, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Heckman GA, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, O'Meara E, Rajda M, Rao V, Simon J, Swiggum E, Zieroth S, Arnold JMO, Ashton T, D'Astous M, Dorian P, Haddad H, Isaac DL, Leblanc M-H, Liu P, Sussex B, Ross HJ. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;27:319–338.
485. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015;36:1463–1469.
486. Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2015;104:208–216.
487. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010;122:352–360.
488. Imadojemu VA, Sinoway LI, Leuenberger UA. Vascular dysfunction in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:328–329.
489. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, Anduleit N, Tremel M, Kehl V, Galetke W. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest* 2012;142:440–447.
490. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, Amirthalingam V, Floras JS, Bradley TD. Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:433–438.
491. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovich M, Tomlinson G, Floras JS. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025–2033.
492. Costanzo MR, Augustini R, Goldberg LR, Ponikowski P, Stellbrink C, Javaheri S. Design of the Remede System Pivotal Trial: a prospective, randomized study in the use of respiratory rhythm management to treat central sleep apnea. *J Card Fail* 201

- 5;21:892–902.
493. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys M J, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piaz za N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitner J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
  494. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438–2488.
  495. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–2198.
  496. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–1607.
  497. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J V, Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ. 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:113–121.
  498. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790–1798.
  499. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611–644.
  500. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff H V, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687–2693.
  501. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Hung JW, Parides MK, Ailawadi G, Perrault LP, Acker MA, Argenziano M, Thourani V, Gammie JS, Miller MA, Page P, Overbey JR, Bagiella E, Dagenais F, Blackstone EH, Kron IL, Goldstein DJ, Rose EA, Moquete EG, Jeffries N, Gardner TJ, O’Gara PT, Alexander JH, Michler RE. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;371:2178–2188.
  502. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas J D, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Mil

- ler MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23–32.
503. De Bonis M, Al-Attar N, Antunes M, Borger M, Casselman F, Falk V, Folliguet T, Jung B, Lancellotti P, Lentini S, Maisano F, Messika-Zeitoun D, Muneretto C, Pibarot P, Pierard L, Punjabi P, Rosenhek R, Suwalski P, Vahanian A. Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2016;37:133–139.
504. D'ascenzo F, Moretti C, Marra WG, Montefusco A, Omede P, Taha S, Castagno D, Gaemperli O, Taramasso M, Freja S, Pidello S, Rudolph V, Franzen O, Braun D, Giannini C, Ince H, Perl L, Zoccai G, Marra S, D'Amico M, Maisano F, Rinaldi M, Gaita F. Meta-analysis of the usefulness of mitralclip in patients with functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2015;116:325–331.
505. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settegren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner H-J, Etti F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C, Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011–2012 pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:875–884.
506. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016;37:703–12.
507. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodes J. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961–968.
508. Schofer J, Bijuklic K, Tiburtius C, Hansen L, Groothuis A, Hahn RT. First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1190–1195.
509. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, Tuzcu EM, Babaliaros V, Thourani V, Szeto WY, Bavaria JE, Kodali S, Hahn RT, Williams M, Miller DC, Douglas PS, Leon MB. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation* 2013;127:2316–2326.
510. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:331–337.
511. Metra M, Felker GM, Zaccaro V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, Voors AA, Gheorghiade M, Dei Cas L. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol* 2010;144:175–179.
512. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007;12:87–90.
513. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007;12:91–95.
514. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797–1804.
515. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:323–331.
516. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, Jessie R, Fonarow GC, Wynne J, Mills RM. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:534–540.
517. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow GC. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail* 15:256–264.

518. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;21:669–674.
519. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, Myerberg RJ. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353–359.
520. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294:1944–1956.
521. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959–963.
522. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J* 2015;79:1647–1655.
523. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:403–412.
524. Nishikimi T, Kuwahara K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011;57:131–140.
525. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P, Greenberg BH, Filippatos G, Davison BA, Cotter G, Prescott MF, Hua TA, Lopez-Pintado S, Severin T, Metra M. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1262–70.
526. Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galis N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler T H, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zampatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–3073.
527. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, DiSomma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Christenson RH, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Hartmann O, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 278–286.
528. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010;16:84–90.
529. Biegus J, Zymlin ́ski R, Sokolski M, Nawrocka S, Siwołowski P, Szachniewicz J, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewne?trznej* 2012;122:471–479.
530. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde M-F, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjous P, Laterre P-F, Deye N, Poder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:742–749.
531. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007;115:3103–3110.
532. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, DiSomma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD, DiSomma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–2076.
533. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647–654.



534. Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
535. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
536. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, Dunne R, Zalenski R. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:144–152.
537. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Margalit D, Koren M, Blatt A, Moshkowitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389–393.
538. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Masoudi FA. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:25–32.
539. Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. *JAMA* 2015;293:572–580.
540. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, DeFilippi C, Harjola V-P, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray JJ, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544–558.
541. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, Fu C-J, Sun F, Ma Y-L, Chen Y-W, He Q-Y. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590–600.
542. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, Crane S, Elliott M, Nicholl J. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO Trial. *Health Technol Assess* 2009;13:1–106.
543. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD005351.
544. Park M, Sangean MC, Volpe MDS, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF, Passos Amato MB, Lorenzi-Filho G. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2004;32:2407–2415.
545. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142–151.
546. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1976;1:1121–1123.
547. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJV. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533–538.
548. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.

549. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527–1534.
550. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie B M, McMurray JJ V, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalan R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Mendez GF, Metra M, Mittal S, Oh B-H, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WHW, Wilson WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *NEnglJMed* 2011;365:32–43.
551. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, Salter N, Fermann GJ, Pospisil C. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD005151.
552. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011;37:290–301.
553. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogev R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:832–837.
554. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531–1540.
555. Cohn JN, Francis JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R, Montero A, Cintron G, Clarke J, Hager D, Saunders R, Cobb F, Smith R, Loeb H, Settle H. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982;306:1129–1135.
556. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghide M, Warnica JW, Young JB, Rayburn BK, Rogers JG, DeMarco T, Leier C V. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2007;153:98–104.
557. Belletti A, Castro ML, Silveti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, Zangrillo A, Landoni G. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2015;115:656–675.
558. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J-L. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779–789.
559. Gong B, Li Z, YatWong PC. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1415–25.
560. Tang X, Liu P, Li R, Jing Q, Lv J, Liu L, Liu Y. Milrinone for the treatment of acute heart failure after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:186–194.
561. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghide M, Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541–1547.
562. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghide M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999;138:78–86.
563. Wang X-C, Zhu D-M, Shan Y-X. Dobutamine therapy is associated with worse clinical outcomes compared with nesiritide t

- herapy for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15:429–37.
564. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther M a. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278–288.
565. Clemons H, Wood M, Gilligan D, Ellenbogen K. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594–598.
566. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521–528.
567. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;29:1149–1153.
568. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, Behar S, Shotan A, Sandach A, Gottlieb S, Mager A, Battler A, Hasdai D. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011;13:76–80.
569. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;25:205–209.
570. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail* 2014;20:611–622.
571. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD, Gheorghiade M, Fiuzat M, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, O'Connor C, Felker GM. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:471–482.
572. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009;11:304–311.
573. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, Senard JM, Despas F. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:341–349.
574. Papp Z, Edes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenpera M, Leppikangas H, Mebazaa A, Landoni G, Grossini E, Caimmi P, Morelli A, Guarracino F, Schwinger RH, Meyer S, Algotsson L, Wikstrom BG, Jorgensen K, Filippatos G, Parissis JT, Gonzalez MJ, Parkhomenko A, Yilmaz MB, Kivikko M, Pollesello P, Follath F. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012;159:82–87.
575. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2010;138:281–289.
576. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1–80.
577. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332–1343.
578. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296–2304.
579. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anders on AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure: a randomized controlled trial. *Circulation* 2010;122:1065–1072.

- sated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675–683.
580. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than a continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;16:277–284.
581. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WHW. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:508–514.
582. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008;36:2257–2266.
583. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söffker G, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Winkler M, Carter JM, Reith S, Werdan K, Buerke M. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2732–2739.
584. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997–1003.
585. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–1296.
586. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, De Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638–1645.
587. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2015;3:647–653.
588. Santaguada PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, Balion C, Booth RA, Brown JA, Bustamam A, Sohail N, Raina P. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19:453–470.
589. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, Cecere M, Petraglia L, Pagano G, Fimiani L, Renzo G, Leosco D, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2:148–158.
590. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:419–425.
591. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Stromberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:115–126.
592. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Stromberg A, Jaarsma T. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235–241.
593. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012;125:1304–1315.
594. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan R, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015;36:1–11.

595. Riebandt J, Haberl T, Mahr S, Laufer G, Rajek A, Steinlechner B, Schima H, Zimpfer D. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS level I patients receiving a permanent ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:486–492.
596. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LSD, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102–2108.
597. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavik V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012;126:1717–1727.
598. Rahmel A, ed. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2013. Leiden, The Netherlands: CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, 2013.
599. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML, Slaughter MS. Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg* 2014;98:830–834.
600. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:885–896.
601. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Baldwin J, Young JB. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:555–564.
602. Westaby S. Cardiac transplant or rotary blood pump: contemporary evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:24–31.
603. Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, McGee EC, Pagani FD, Gordon R, Rame E, Acker M, Kormos RL, Salerno C, Schecter TP, Goldstein DJ, Shin J, Starling RC, Wozniak T, Malik AS, Silvestry S, Ewald GA, Jorde UP, Naka Y, Birks E, Najarian KB, Hathaway DR, Aaronson KD. The HVAD left ventricular assist device: risk factors for neurological events and risk mitigation strategies. *JACC Heart Fail* 2015;3:818–828.
604. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1495–1504.
605. Estep JD, Starling RC, Horstmannshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1747–1761.
606. Thompson JS, Matlock DD, McIlvennan CK, Jenkins AR, Allen LA. Development of a decision aid for patients with advanced heart failure considering a destination therapy left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* 2015;3:965–976.
607. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisos D, Sourtzi P. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing re-admissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2012;49:610–624.
608. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873–1884.
609. Dandel M, Knosalla C, Hetzer R. Contribution of ventricular assist devices to the recovery of failing hearts: a review and the Berlin Heart Center Experience. *Eur J Heart Fail* 2014;16:248–263.
610. Jorde UP, Kushwaha SS, Tautoles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmannshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTER-MACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1751–1757.
611. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;17:227–234.
612. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levita

- n RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz M C, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–1443.
613. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241–2251.
614. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520–1527.
615. Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber P, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–1042.
616. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1–23.
617. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parissis J, Filippatos G, Anker SD. Heart failure association of the European Society of Cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail* 2014;16:151–162.
618. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pinˆa IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–1450.
619. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003331.
620. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen H-D, Duvinage A, Hoischen N, VonOehsen K, Schwarz S, Hase nfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:582–593.
621. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1:514–522.
622. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358–1367.
623. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257–261.
624. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.
625. Feltner C, Jones CD, Cene ˆ CW, Zheng Z-J, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJLL, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774–784.
626. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J, Sejr Knudsen A, Espersen G, Markenvard J, Egstrup K, Ulriksen H, Hildebrandt PR. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J* 2013;34:432–442.
627. Luttik MLA, Jaarsma T, van Geel PP, Brons M, Hillege HL, Hoes AW, de Jong R, Linssen G, Lok DJA, Berge M, van Veldhuisen DJ. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1241–1248.
628. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueg

- er S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658–666.
629. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453–461.
630. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Søgaard P. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:583–590.
631. Mueller C, Christ M, Cowie M, Cullen L, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray J, Peacock FW, Price S, DiSomma S, Bueno H, Zeymer U, Mebazaa A. European Society of Cardiology-Acute Cardiovascular Care Association position paper on acute heart failure: a call for interdisciplinary care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Jun 29. pii: 2048872615593279 [Epub ahead of print].
632. Bradley EH, Sipsma H, Horwitz LI, Ndumele CD, Brewster AL, Curry LA, Krumholz HM. Hospital strategy uptake and reductions in unplanned readmission rates for patients with heart failure: a prospective study. *J Gen Intern Med* 2015;30:605–611.
633. Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, Santaularia N, Tierney S, Piepoli MF, Pieske B, Schmid J-P, Dickstein K, Ponikowski PP, Jaarsma T. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2012;14:451–458.
634. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:584–592.
635. Balion C, McKelvie R, Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M, Keshavarz H, Hill SA, Booth RA, Ali U, Brown JA, Bustamama A, Sohel N, Raina P. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19:553–564.
636. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, Pfisterer M, Eurlings LWM, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlstrom P, Dahlstrom U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls MG. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1559–1567.
637. De Vecchis R, Esposito C, Di Biase G, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15:122–134.
638. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014;35:16–24.
639. Anker SD, Koehler F, Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet* 2011;378:731–739.
640. Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon B V, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2301–2309.
641. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lučke S, Honold M, Heinze P, Schweizer T, Braecklein M, Kirwan B-A, Gelbrich G, Anker SD. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1354–1362.
642. Angermann CE, Störks S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patient with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5:25–35.
643. Lyng P, Persson H, Hgg-Martinell A, Hgglund E, Hagerman I, Langius-Eklöf A, Rosenqvist M, Lynga P, Persson H, Hagg-Martinell A, Hagglund E, Hagerman I, Langius-Eklöf A, Rosenqvist M. Weight monitoring in patients with severe heart failure

- (WISH). A randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:438–444.
644. Boyne JJJ, Vrijhoef HJM, Crijns HJGM, DeWeerd G, Kragten J, Gorgels APM. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:791–801.
645. Vidana MT, Sánchez E, Fernández-Avilé F, Serra-Rexach JA, Ortiz J, Bueno H. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol* 2014;37:725–732.
646. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;43:744–748.
647. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1478–1486.
648. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–M156.
649. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
650. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–699.
651. Cannon JA, McMurray JJ, Quinn TJ. ‘Hearts and minds’: association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:22.
652. Denvir MA, Murray SA, Boyd KJ. Future care planning: a first step to palliative care for all patients with advanced heart disease. *Heart* 2015;101:1002–1007.
653. Evangelista LS, Lombardo D, Malik S, Ballard-Hernandez J, Motie M, Liao S. Examining the effects of an outpatient palliative care consultation on symptom burden, depression, and quality of life in patients with symptomatic heart failure. *J Card Fail* 2012;18:894–899.
654. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacsi P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitsis A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:433–443.
655. Brännström M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1142–1151.
656. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure—a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:753–756.
657. Palliative Care Outcome Scale (POS). Available at <http://pos-pal.org> (last accessed 2 December 2015).
658. Johnson MJ, Bland JM, Davidson PM, Newton PJ, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC. The relationship between two performance scales: New York Heart Association Classification and Karnofsky Performance Status Scale. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:652–658.
659. Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Hanscom B, Hull J, Ahles TA. Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative care (FACIT-Pal) scale. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:23–32.

广西柳州市人民医院胡世红翻译，医脉通阚保红审核，医脉通屈胜胜编辑排版，医脉通核发



### 医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，  
平等协作的国际指南翻译组织。

现长期招募翻译、审核专家，

报名请戳下面链接：

<http://group.medlive.cn/topic/91821>