

# СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ: СОЦИАЛНОЗНАЧИМ ПРОБЛЕМ



**СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ (СН) Е КОМПЛЕКСЕН КЛИНИЧЕН СИНДРОМ**, който засяга 1 от 5 човека през техния живот. Според American Heart Association (AHA) между 2013 и 2016 г. 6.2 млн. души в САЩ са със СН и около 23 млн. души в света са със СН. Смъртността от застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) все още е висока. Честотата на ЗСН е висока при възрастните и старите хора и е свързана основно с възрастта, пола и коморбидността. ЗСН е водеща причина за заболяемост и смъртност при възрастните и старите хора и се отбелязва, че техният брой пропорционално се увеличава в популацията, което определя социалната значимост на СН и поставя на дневен ред въпроса за адекватно лечение на болните с цел намаляване на хоспитализациите и редукция на смъртността.



## Епидемиология

**г-р Константин Костов, гм<sup>2</sup>, проф. г-р Мария Цекова, гмн<sup>2</sup>, доц. г-р Аспарух Николов, гм<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Научен институт МУ-Плевен

<sup>2</sup>СБАМК-Плевен

### Ключови думи:

хронична сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, функционален клас, фракция на изтласкване, коморбидност, смъртност, лечение

Сърдечната недостатъчност (СН) е комплексен клиничен синдром, който е краен резултат на много различни патологични процеси. СН се причинява основно от артериална хипертония (АХ), коронарна болест (КБ) или от заболяване на сърдечните клапи, кардиомиопатии<sup>[24]</sup>. През последните години заболяемостта от СН се увеличава и смъртността от застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) все още е висока<sup>[1,59,71]</sup>. В индустриално развитите страни честотата на СН по възрастови групи намалява, вероятно като отражение на по-добро лечение на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ),

но застаряването на населението и по-голямата продължителност на живота довеждат до повишаване честотата на СН в световен мащаб. В Европа понастоящем честотата на диагностицираната СН при възрастните е 1-2%. Честотата на СН се увеличава с възрастта: от 1% при хората на възраст <55 години до >10% при хората на 70 и над 70-годишна възраст<sup>[71]</sup>.

## Дефиниция и диагноза на СН

Според дефиниция на Европейското кардиологично гружество (ESC) от последните години, СН се характе-

ризира със:

- Симптоми за СН в покой или при физическо натоварване (задух, умора),
- Обективни данни (за предпочитане ехокардиографски) за сърдечна дисфункция (сistolна и/или диastолна) в покой,
- Положителен отговор на лечението за СН (в случаите, когато диагнозата е съмнителна).

СН не е самостоятелно заболяване, а е клиничен синдром, в резултат на нарушения в сърдечната структура и сърдечната функция, при които пациентите са с типични симптоми (задух, отоци по глезените, лесна

умора) и типични признаци (клинични белези): крепитации, влажни хрипове в белодробните основи, шиев венозен застои<sup>[47]</sup>. Според ESC разграничаването на пациентите със СН въз основа на фракцията на изтласкване (ФИ) на лявата камера (ЛК) е важно поради: различните подлежащи етиологии, демографски особености, коморбидности и отговори към приложената терапия<sup>[59]</sup>.

**Дефиниция на СН според фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИ на ЛК) (Европейско кардиологично дружество):**

- Пациенти със СН при ЛК дисфункция се категоризират в групата на СН с намалена (регуцирана) ФИ (HF-rEF) (СНнФИ) – (ФИ <40%). Регуцираната ЛКФИ се определя при ФИ ≤40%, т.е. при сигнификантна регукция на ЛК систолна функция.
- Пациенти със СН с ФИ 40-49% се категоризират в групата на СН с междинна (умерено регуцирана) ФИ (HF-mrEF) (СНмФИ) – (ФИ 40-49%). Пациентите с ЛКФИ между 41-49% са с умерено регуцирана ЛК систолна функция. Ретроспективни анализи на рангомизирани клинични проучвания при СНнФИ и СНзФИ, в които са включени пациенти ЛКФИ 40-50% показват, че при тези болни настъпва подобрение от същата терапия с която се лекуват болните с ЛКФИ ≤40%. Това дава основание на ESC през 2021 г. за преименуване на СНс междинна ФИ (HFmrEF) на СН с леко намалена (леко регуцирана) ФИ (heart failure with mildly reduced ejection fraction)<sup>[71]</sup>.
- Пациенти със СН при запазена ФИ се категоризират в групата на СН със запазена ФИ (HF-pEF) (СНзФИ) – (ФИ 50% и над 50%). Това са паци-

енти със симптоми и белези на СН със структурни и/или функционални сърдечни нарушения и/или повишени натриуретични пептиди (NPs) и с ЛКФИ ≥50%.

Въпреки че е често срещана диагноза, СНзФИ остава предизвикателство. В няколко консенсуса диагнозата СНзФИ се основава единствено на ехокардиографски изследвания и на нивата на натриуретичните пептиди, като и двата показателя са с ниска сензитивност. Съответно ESC предлага ревизиран алгоритъм, който подкрепя нов стъпков диагностичен подход<sup>[58]</sup>.

Предлаганият от Heart Failure Association алгоритъм (HFA-PEFF) се състои от: Оценка на пациента преди извършване на последващи изследвания (P); Диагностично уточняване чрез ехокардиография и изследване на натриуретични пептиди „score“ (E), Допълнителни функционални тестове при несигурна диагноза (F) и етиологично уточняване (F)<sup>[33]</sup>. Измерването на NT-proBNP подобрява прогностичната оценка за сърдечно-съдова смъртност и обостряне на СН в сравнение с конвенционалните РФ. Натриуретичните пептиди: BNP, NT-proBNP са показателни за миокардното ремоделиране и миокардния стрес при СН и се използват реално в клиничната практика за биохимична диагностика на СН<sup>[28]</sup>.

Има данни, че плазмените нива на NT-proBNP и BNP не винаги се увеличават пропорционално на степента на понижаване на ФИ при болните със СН<sup>[74]</sup>. Съществуват многобройни сърдечно-съдови и несърдечно-съдови причини за повишение на натриуретичните пептиди, които могат да намалят диагностичната им стойност при СН<sup>[59]</sup>. Предсърдното мъж-

гене (ПМ), Възрастта и бъбречна недостатъчност са основните фактори, които затрудняват интерпретацията на получените резултати от изследването на натриуретичните пептиди. Стойностите на натриуретичните пептиди могат да бъдат непропорционално ниски при пациенти със затлъстяване<sup>[42]</sup>.

Подлежащата патофизиология при СНзФИ и СНмФИ е хетерогенна, те са свързани с различни фенотипове и с разнообразни сърдечно-съдови състояния (напр. ПМ, АХ, КБ, пулмонална хипертония) и несърдечно-съдови болести: захарен диабет (ЗД), хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), анемия, железен дефицит, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и затлъстяване<sup>[22,65]</sup>.

В сравнение с пациентите със СНнФИ, хоспитализациите и смъртните случаи при пациенти със СНмФИ/СНзФИ по-често са свързани с несърдечно-съдови причини<sup>[9,26]</sup>. В клиничната практика пациентите със СН често са полиморбидни. Коморбидността има отношение към прогнозата при болните със СН<sup>[47]</sup>. Според Европейско ръководство за лечение на СН от 2016 г. пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг за сърдечно-съдови и несърдечно-съдови коморбидности, които ако са налице, трябва да бъдат овладяни с намеси, за които е доказано, че подобряват симптоматиката, самочувствието или клиничния изход при съответната коморбидност без да обострят СН<sup>[59]</sup>.

## Сърдечно-съдови заболявания и СН

Според данните в научната литература най-често срещаните ССЗ

при СН са: ИБС, АХ, клапни болести, ПМ<sup>[9,17]</sup>. По отношение на ССЗ при болните със СН *Sharma и съвт.* установяват тенденция към увеличаване честотата на ПМ от 32 на 37%, на АХ от 73 на 84% и на дислипидемията от 35 на 54%. Честотата на КБ леко намалява от 51 на 49%, а периферната съдова болест е почти непроменена (12%)<sup>[67,68]</sup>. Според данните от SwedeHF за прогностичното значение на ИБС при СН, ИБС е основен патогенетичен фактор на СН, ИБС увеличава осем пъти риска от СН в популацията (61% при мъжете и 48% при жените), като наличието на ИБС е неблагоприятен прогностичен фактор при всички типове СН (СНзФИ, СНмФИ и СНнФИ) по отношение на нови исхемични събития, рехоспитализации за СН, СС събития и обща смъртност. Установена е половова разлика във фенотипа на СН, като при мъжете е значително по-висока честотата на СНнФИ, свързана с преживян МИ<sup>[27,36]</sup>.

Данните от Framingham Heart Study дават уникална възможност за оценка на популационния риск за СН, както и за оценка на РФ за СН и прогнозата<sup>[39]</sup>. Във Framingham Heart Study е установено, че рискът за възникване на СН при болни с АХ е висок, като рискът за СН е два пъти по-висок при мъжете с АХ и три пъти по-висок при жените с АХ в сравнение с пациентите с нормално АН<sup>[37-39]</sup>. Според *Berry С. и съвт.* при пациентите със СНзФИ в сравнение със СНнФИ превалират левокамерната хипертрофия (56% срещу 29%) и аортната клапна болест (среден градиент >20 mmHg; 31 срещу 9%)<sup>[13]</sup>. Според *Gottdiener JS и съвт.*<sup>[24]</sup> популационният риск за развитието на СН е относително висок при наличие на КБ (13.1%), САН <40 mmHg (12.8%), повишено ниво на CRP (9.7%), като посочва, че честотата

на ЗСН е висока при възрастните и старите хора и е свързана основно с възрастта, пола, клинична и субклинична КБ, повишено САН, както и с инфламаторен процес<sup>[16,17]</sup>. Големите клинични проучвания доказват, че наличието на ПМ и СН заедно влошават симптомите и смъртността и по-висока, отколкото когато е налице само едно от двете състояния (SOLVD, V-HeFT).

Данните от подгруповите анализи на големите клинични проучвания SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) и V-HeFT (Valsartan in HF) за това дали ПМ е независим прегиктор за смъртност при пациентите със ЗСН, са противоречиви<sup>[20,53,52]</sup>. Според данните в научната литература, ПМ е най-честата аритмия при СН, независимо от съпътстващата ЛКФИ, като увеличава риска от тромбоемболични усложнения (особено инсулт) и може да наруши сърдечната функция, водейки до влошаване на симптомите на СН<sup>[59,67]</sup>.

## Несърдечна коморбидност и СН

Редица автори акцентират върху полиморбидността на болните със СН<sup>[16,17,37,39]</sup>. Според данните за пациентите от системата на Medicare САЩ, при 40% от болните със СН са регистрирани повече от пет несърдечни коморбидности. Хоспитализациите за ОХЗСН при тези болни са много по-чести и болничното им лечение е по-продължително<sup>[23]</sup>. Според *Metra М. и съватори*<sup>[47]</sup> най-честите коморбидности при болни със СН са: ЗД тип 2, ХОББ, анемия, подагра,

щитовидна патология, както и обезитет и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН)<sup>[47]</sup>. Наблюденията на групи автори от проспективен регистър на Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH Registry)<sup>[73]</sup> също показват значимата връзка между броя на коморбидностите, РФ и общата смъртност.

ЗД е свързан с повишена морбидност и смъртност при пациентите с ХЗСН и е прегиктор за неблагоприятна прогноза при хоспитализираните пациенти<sup>[18,41,44,59]</sup>. Няколко регистъра за остра СН показват, че наличието на ЗД е фактор за по-висока смъртност<sup>[40,56]</sup>. Анализите на OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Patients with Heart Failure) доказват, че пациентите със ЗД със СНзФИ не са с повишен риск от смъртност и рехоспитализации за разлика от повишения риск при болните от ЗД със СНнФИ<sup>[25]</sup>.

Така че въпросът за въздействието на ЗД върху прогресирането на СН при групите с различна ФИ не е достатъчно изяснен, но се налага изводът, че ЗД по-скоро е свързан с повишен риск от рехоспитализации за СН, отколкото с по-висока смъртност. Сходни данни се съобщават и в проучването EVEREST<sup>[42,62]</sup>. Анализът на проучването CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) демонстрира, че ЗД повишава в еднаква степен риска от смърт при пациентите със СНзФИ и СНнФИ<sup>[53]</sup>. *McHugh К. и съватори* обобщават данните от няколко клинични проучвания за лечение на СН и проследяват голяма кохорта от болни от регистъра GWG-HF. Резултатите показват, че ЗД е свързан с по-висока морбидност и смъртност при болни със СНзФИ, обсъждат се няколко общи патогенетични меха-

низми при СНзФИ и ЗД, включително задръжката на натрий, метаболитни нарушения, както и нарушения на костната и мускулната система, като заключението на авторите е, че изясняването на тези механизми е предпоставка за по-добро лечение на болните<sup>[44]</sup>. Напоследък се подчертава, че хиперурикемията е белег на нарушен метаболитен баланс и хиперурикемията е независим маркер за неблагоприятна прогноза при ЗСН<sup>[7]</sup>. Високите нива на пикочна киселина са силен независим маркер за влошена прогноза при болните с умерена и тежка ЗСН<sup>[45]</sup>.

Хиперурикемията повлиява СН посредством РФ: АХ, затлъстяване, инсулинова резистентност и метаболитен синдром, като има и директен възпалителен потенциал и води до СН. Хиперурикемия се установява при около 60% от хоспитализираните болни с декомпенсирана ХСН. Според Pascual-Figal DA при хоспитализирани болни с остра СН и ЛК систолна дисфункция, хиперурикемията е прогностичен маркер за смъртност и/или рехоспитализации за СН в дългосрочен план<sup>[57]</sup>. Серумните нива на пикочна киселина са проследени при 6763 лица от Framingham Heart Study (средна възраст 47 години). След допълнително коригиране по отношение на РФ за ССЗ се установява, че нивата на пикочната киселина не се свързват с КБ, смърт от ССЗ или смърт от всякакви причини. Всяка явна връзка с тези състояния вероятно се дължи на взаимодействието между нивата на пикочната киселина с други РФ<sup>[31]</sup>. Според OPTIMIZE-HF честотата на анемията е по-висока при жените със СН, освен това пациентите с по-нисък хемоглобин са по-възрастни и по-често са със запазена функция на лявата камера<sup>[77]</sup>. Според SHARM по-ниският хемоглобин е

свързан с по-висока ФИ<sup>[52]</sup>. Освен това се подчертава, че женският пол, ЗД и влошената бъбречна функция са силни предиктори за изява на анемия. Тези резултати говорят за комплексна връзка между ФИ и анемията, в която вероятно са включени възпалението, хемомулацията, нарушения в костния мозък, метаболитни фактори и нефропатия<sup>[4,5]</sup>. Angerman CE и съавт. отбелязват, че анемия се среща при 20 до 50% от болните с ХСН, като честотата ѝ е по-висока при болните с по-висока ФК по NYHA. Анемията е силен независим предсказващ фактор на по-ниска преживяемост и е фактор за по-голяма морбидност и по-висока честота на хоспитализации за СН. Според Berry C. и съавт.<sup>[13]</sup> при пациентите със СНзФИ се наблюдава тенденция за по-висока честота на анемия в сравнение с пациентите със СНнФИ, авторите посочват, че прогнозата не се различава при СНнФИ и СНзФИ. Според Ather и съавтори<sup>[9]</sup> бъбречната недостатъчност е свързана с 25-30% по-висока смъртност при болните със СН. Този риск е повишен в еднаква степен при пациентите със СНзФИ и СНнФИ<sup>[9,10]</sup>. Според Sharma AK и съавт. броят на несърдечните коморбидности се увеличава във времето, което е свързано с влошаване на прогнозата при болните със СН и е необходимо да се разработи стратегия относно лечението на несърдечната коморбидност при болните със СН с оглед подобряване на прогнозата.

## Рехоспитализации и смъртност при СН

Проучванията за рехоспитализации и смъртността при болните

със СНмФИ и СНзФИ са ограничени. Cheng RK и съавтори проучват прогнозата при хоспитализирани болни със СН с намалена, с междинна и със запазена ФИ на ЛК. Cheng RK и съавтори проследяват болните от GWGuidelines-HF регистъра в подгрупите със СНзФИ (ФИ  $\geq 50\%$ ), СНмФИ (ФИ  $40\% \leq \text{ФИ} < 50\%$ ) и СНнФИ (ФИ  $< 40\%$ ), като създават многофакторни модели за оценка на връзката между ФИ и изхода на заболяването на 30<sup>-ти</sup> ден и в края на първата година. Анализът на данните демонстрира, че при сходни стойности на натриуретичните пептиди, рискът от неблагоприятен изход е еднакъв при болните със СНнФИ и СНзФИ<sup>[72]</sup>. Според Ather S. и съавтори честотата на хоспитализациите не се различава в двете групи, но болните със СНзФИ по-често са хоспитализирани по друга причина, а не по повод на СН, докато при болните със СНнФИ, честотата на хоспитализациите поради СН е по-висока<sup>[9]</sup>. Авторите установяват, че няма сигнификантна разлика в едногодишната смъртност при болните със СНнФИ, СНмФИ и СНзФИ. Болните със СНзФИ са с по-висок риск от рехоспитализации по всякаква причина в сравнение с болните със СНнФИ, докато при болните със СНнФИ и със СНмФИ е по-висока честотата на рехоспитализациите по сърдечно-съдови причини, както и по повод на влошаване на СН<sup>[17]</sup>. Според Henkel DM и съавт. смъртността при СН все още остава висока. СН е хетерогенен синдром, който се категоризира според ФИ, но връзката между ФИ и смъртността не е напълно изяснена. Водещата причина за смърт при пациентите със СНзФИ е несърдечно-съдова (49%) срещу сърдечно-съдова (43%) за болните със СНнФИ. При пациентите със СНзФИ сърдеч-

таблица 1

Препоръки за лечение на пациенти със СН с намалена ФИ (ESC – 2021 г.).	Клас	Ниво на препоръки
<b>АСЕ-И се препоръчват</b> при болни със СНнФИ за намаляване риска от рехоспитализации и смърт.	I	A
<b>Бета блокерите</b> се препоръчват при болни със стабилна СНнФИ за намаляване риска от рехоспитализации и смърт.	I	A
<b>МРА се препоръчват</b> при болни със СНнФИ за намаляване риска от рехоспитализации и смърт.	I	A
<b>Dapagliflozin или empagliflozin</b> се препоръчват при болни със СНнФИ за намаляване риска от рехоспитализации и смърт.	I	A
<b>Препоръчва се Sacubitril/valsartan</b> като заместник на АСЕ-И при болни със СНнФИ за намаляване риска от рехоспитализации и смърт.	I	B

таблица 2

## ПРЕПОРЪКИ ЗА ПЪРВИЧНА ПРЕВЕНЦИЯ НА СН ПРИ БОЛНИ С РФ ЗА СН

**Препоръчва се лечение на АХ** за превенция на СН или за забавяне изявата на СН, както и за превенция на хоспитализациите за СН.

**Лечение със статини** се препоръчва при пациенти с висок риск за сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) или със ССЗ за превенция на СН или за забавяне изявата на СН, както и за превенция на хоспитализациите за СН.

**SGLT2 инхибитори** (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) се препоръчват при пациенти със ЗД с висок риск за ССЗ или със ССЗ за превенция на хоспитализациите за СН.

**Промяна в начина живот,** лечение на затлъстяването, спиране на тютюнопушенето, избягване злоупотребата с алкохол се препоръчват за превенция на СН или за забавяне изявата на СН.

но-съдовата смъртност намалява значително (от 69% за периода 1979-1984 г. на 40% за периода 1997-2002 г.,  $p=0.007$ ) за разлика от умерената редукция на смъртността при болните със СНнФИ (от 77% на 64%,  $p=0.08$ ). Напредналата възраст, мъжкия пол, ЗД, тютюнопушенето и бъбречно заболяване са свързани с повишен риск от СС и обща смъртност. След корекция за РФ се установява, че при запазена ФИ рискът от сърдечно-съдова смърт е по-нисък, но общата смъртност не се

различава при двете категории пациенти. В заключение пациентите със СН са с висока смъртност и голяма част от смъртните случаи се дължат на несърдечно-съдови причини. Болните със СНзФИ са с по-малък брой сърдечно-съдови заболявания и честотата на сърдечно-съдовата смърт при тях е по-ниска в сравнение с болните със СНнФИ.

### Какво ново в медукаментозното лечение на ХСН през 2021 г. според ESC?

Резултатите от DAPA-HF и

EMPEROR-Reduced дават основание за определянето на SGLT2 инхибиторите като един нов стандарт за обгрижване на пациенти със СН и намалена (регуцирана) ФИ, тъй като резултатите от EMPEROR-Reduced и DAPA-HF показват 25-26% намаление на риска от комбинацията сърдечно-съдова смърт и хоспитализация за СН, редукция на общия брой хоспитализации за СН и забавяне степенята на прогресиране на бъбречната болест<sup>[54]</sup>. Dapagliflozin или Empagliflozin се препоръчват като допълнение към ОМТ (оптимална медукаментозна терапия с АСЕ-И/АРНИ, бета-блокери и МРА при болни със СНнФИ – ESC-2021)<sup>[71]</sup>. Актуалните препоръки за медукаментозно лечение на СН според Ръководството на ESC от 2021 г. са представени на Табл. 1 и Табл. 2.

### Препоръки за медукаментозно лечение на пациенти ХСН – ESC 2021 г. (резюме)

- Препоръки за лечение на пациенти ХСН със СНнФИ (ESC 2021 г.): Dapagliflozin или empagliflozin се препоръчват при болни със СНнФИ на фона на оптимална медукаментозна терапия (ОМТ) за намаляване риска от рехоспитализации и смърт (клас IA); Лечение с Vericiguat може да бъде обмислено при болни със СН NYHA клас III-IV, при които има влошаване на СН въпреки лечение с АСЕ-И (или АРНИ), бета-блокери и МРА за намаляване риска от рехоспитализации и смърт (клас IIb).
- Препоръки за лечение на пациенти със СНмФИ (ESC 2021 г.): Лечение с АСЕ-И може да бъде обмислено при болни със СНмФИ за намаляване риска от рехоспитализации и смърт (клас IIb); Лечение с АРБ може да бъде обмислено при болни със СНмФИ за намаляване ри-

ска от рехоспитализации и смърт (клас II б); Лечение с бета-блокери може да бъде обмислено при болни със СНМФИ за намаляване риска от рехоспитализации и смърт (клас IIb); Лечение с МРА може да бъде обмислено при болни със СНМФИ за намаляване риска от рехоспитализации и смърт (клас IIb); Лечение с АРНИ (Sacubitril/valsartan) може да бъде обмислено при болни със СНМФИ за намаляване риска от рехоспитализации и смърт (клас IIb).

- HFpEF Препоръки за лечение на пациенти със СНзФИ (ESC 2021 г.): При пациентите със СНзФИ се препоръчва скрининг за и лечение на етиологичните фактори и на сърдечно-съдовите и несърдечно-съдовите коморбидности (клас I).

## книгопис:

- Григоров М., В. Григоров. Патолофизиология на сърдечната недостатъчност. MEDINFO, 2016;1:21-29.
- Кназидрев Б. Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, 2017; ISBN: 978-619-221-077-9.
- Кназидрев Б. Алгоритъм за диагностика на хронична сърдечна недостатъчност. Остра и хронична сърдечна недостатъчност. Под редакцията на Е. Трендафилова и Б. Георгиев. Архивус, София, 2017, стр. 35-48. ISBN: 978-619-7063-24-0.
- Anand IS. Anemia and chronic heart failure: implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:501-11.
- Anand IS, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004;110:149-54.
- Angerman C.E. Comorbidities in heart failure: a key issue. *Eur J of Heart Failure Suppl*. 2009; 8:5-10.
- Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003; 107: 1991-1997.
- Arnold MF, Voigt JU, Kukulska T et al. Does atrioventricular ring motion always distinguish constriction from restriction? A Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001; 14:391-5.
- Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. 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.
- Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(3):398.
- Barbatero SH, Pecoits Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88:643-50.
- Bay M., Kirk V., Pamer J., et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Hert*. 2003 Feb;89(2):150-154.
- Berry C, Hogg K, Norrie J, et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart*. 2005;91:907-13.
- Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJP, et al. 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.
- Braunwald E. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia, PA:WB Saunders; 2012.
- Chamberlain AM., Saver J.L., Y Gerber Y., et al. Multimorbidity in Heart Failure: A Community Perspective *The American Journal of Medicine* (2015) 128, 38-45)
- Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014 Nov;168(5):721-30.
- De Groot P, Lambin N, Mouquet F, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:656-62.
- Diserotri M, Dallafior D., Marini M. Arrhythmia risk stratification based on etiological and anatomical-structural factors. *Ital Heart J Suppl* 2001 Dec;2(12):1265-9.
- Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):695-703.
- Dupont M, Yung Wu, Stanley L et al. Cystatin C Identifies Patients With Stable Chronic Heart Failure at Increased Risk for Adverse Cardiovascular Events. *Circ Heart Fail*. 2012;5:602-609.
- Echouffo-Tcheugue JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J*. 2016 Dec;182:9-20.
- Fonarow GC1, ADHERE Scientific Advisory Committee The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 (Suppl 7):21-30.
- Gottlinger JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1628-1637.
- Greenberg BH, Abraham WT, Albert MM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: A report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) *Am Heart J*. 2007;154:277. e1-8.
- Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, et al. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91-97.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:6A-13A.
- Kim H-N, Januzzi JL, Jr Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*, 2011;123:2015-19.
- Kitisios G, Zintaras E. Genetic variation associated with ischemic heart failure: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2007;166:619-633.
- Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail*. 2011;4:628-36.
- Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;72:310-3.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee: Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7:79-108.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. 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.
- Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:3-46.
- Larson MG, Atwood LD, Benjamin EJ, Cupples LA, et al. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes. *BMC Med Genet*. 2007;8 (Suppl 1):S5.
- Lee DS, Gona P, Vasani RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2009;119:3070-7.
- Levy D, Larson MG, Vasani RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*, 1996 May 22-29;275(20):1557-62.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068-3072.
- Lloyd-Jones DM. The risk of congestive heart failure: sobering lessons from the Framingham Heart Study. *Curr Cardiol Rep*. 2001 May;3(3):184-90.
- MacDonald MR, Petrie MC, Variani F, et al. CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29:1377-85.
- MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008 May;29(10):1224-40.
- Madamanchi C, Alhossaini 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.
- Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-839.
- McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouka RA et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Diabetes. *Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 12;73(5):602-611.
- Mentz RJ, Felker GM. Noncardiac comorbidities and acute heart failure patients. *Heart Fail Clin*. 2013;9:359-367. vii. doi: 10.1016/j.hfc.2013.04.003.
- Mentz RJ, Kelly JP, vonLueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2281-2293.
- Metra M, Zaccà V, Parati G, Agostini P, et al. Heart Failure Study Group of the Italian Society of Cardiology. Cardiovascular and noncardiovascular comorbidities in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011 Feb;12(2):76-84. Review.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillbert CT, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-193.
- Naito Y, T Tsujino, Y Fujioka, M Ohyanagi, H Okamura, T Iwasaki. Increased circulating interleukin-18 in patients with congestive heart failure. *Heart* 2002;88:3 296-297.

- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, et al. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423-74.
- Oh J, Appleton C, Hattle L, Nishimura R et al. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997; 10:246-70.
- O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. CHARM Committees and Investigators. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006;113:986-94.
- Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(10):1997-2004.
- Packer M, Anker S., Butler J., et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
- Page RL 2nd, Lindenfeld J. The comorbidity conundrum: a focus on the role of noncardiovascular chronic conditions in the heart failure patient. *Curr Cardiol Rep*. 2012 Jun;14(3):276-84.
- Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, et al. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol*. 2012;157:108-13.
- Pascual-Figal DA, Huvato-Martinez JA, Redondo B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:518-524.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to Diagnose Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation From the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). 2019;40:3307-3317.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37:2129-2200.
- Putcha N, Drummond MB, Wise RA, et al. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcome and Management. *Hansel NN, Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Aug;36(4):575-91.
- Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:440-446.
- Sarma S, Mentz RJ, Kwasy MJ, et al. EVEREST Investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:194-202.
- Savarese G, Musella F, D'Amore C et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart Fail*. 2014 Apr;2(2):148-58.
- Segiet O A, Piecuch A, Mielariczek Ł, et al. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction. *Annals of Cardiology* 2019; 22: 287-99.
- Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J Am*. 2014;35:2797-2815.
- Sharma R, Pellerin D, Gase DC et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predict mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19:266-73.
- Sharma AK, Mansour M, Ruskin JM, Heist EK. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure. Review Article. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 2 (2011), 253-262.
- Sharma AK, Xin Zhao, B.G. Hammill et al. Patients Hospitalized for Heart Failure: Insights From the Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *Critical Heart Failure* 2018 Jun;11(6):e00466.
- Sohn D, Chai I, Lee D et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30:474-80.
- Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. 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.
- Task Force Members. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2021) 00, 1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- Vedin O, Lam C.S.P., Koh S.A., et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange and Reduced Ejection Fraction. A Nationwide Cohort Study. *Circulation: Heart Failure*. 2017;vol.10(7).
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:e139.
- Wang Y, Zhand R, Huang Y et al. Combining the use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the prognosis of hospitalized heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2019 Apr;491:8-14.
- Yamada H, Goh PP, Sun JP et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002; 15:1538-44.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
- Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry) *Am J Cardiol*. 2008;101:223-30.