

# Novosti u dijagnostici i liječenju zatajivanja srca tijekom 2019. godine

## Developments in Diagnosis and Treatment of Heart Failure in 2019

 Duška Glavaš<sup>1,2\*</sup>,  
 Mario Ivanušić<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Radna skupina za zatajivanje srca, Hrvatsko kardiološko društvo, Hrvatska

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

<sup>3</sup>Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>4</sup>Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

<sup>1</sup>Working Group on Heart Failure, Croatian Cardiac Society, Croatia

<sup>2</sup>University of Split School of Medicine, University Hospital Centre Split, Split, Croatia

<sup>3</sup>Institute for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Zagreb, Croatia

<sup>4</sup>University of Rijeka, Faculty of Medicine, Rijeka, Croatia

RECEIVED:

May 1, 2020

UPDATED:

May 13, 2020

ACCEPTED:

May 28, 2020



**CITATION:** *Cardiol Croat.* 2020;15(7-8):159-66. | <https://doi.org/10.15836/ccar2020.159>

**\*ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Duška Glavaš, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, HR-21000 Split, Croatia. / Phone: +385-21-556-111 / E-mail: [duska.glavas@gmail.com](mailto:duska.glavas@gmail.com)

**ORCID:** Duška Glavaš, <https://orcid.org/0000-0003-2649-0936> • Mario Ivanušić, <https://orcid.org/0000-0002-6426-6831>

**TO CITE THIS ARTICLE:** Glavaš D, Ivanušić M. Developments in Diagnosis and Treatment of Heart Failure in 2019. *Cardiol Croat.* 2020;15(7-8):159-66. | <https://doi.org/10.15836/ccar2020.159>

**TO LINK TO THIS ARTICLE:** <https://doi.org/10.15836/ccar2020.159>

Zatajivanje srca (ZS) jedan je od vodećih problema današnjice. Klinički sindrom koji je na kraju kardiovaskularnog kontinuuma važan je ne samo kao značajan uzrok morbiditeta, mortaliteta i velikih ekonomskih troškova, nego i kao izazov za optimalnu primjenu dijagnostičkih metoda, algoritama za klasifikaciju i primjenu dokazano djelotvornih lijekova (poglavito skupine neurohormonalnih antagonista) ili elektroničkih ugrađenih srčanih uređaja.<sup>1,2</sup>

U posljednjim desetljećima niz je ispitivanja i aktivnosti kojima su predmet interesa optimalno zbrinjavanje bolesnika, poboljšanje kvalitete života i podizanje svijesti o ZS-u, koje se provode diljem svijeta. Članovi Hrvatskoga kardiološkog društva također kontinuirano podižu svijest o važnosti ranoga prepoznavanja simptoma ZS-a, postavljanja točne dijagnoze i optimalnog liječenja. Osim Hrvatskog registra zatajivanja srca<sup>3</sup>, znanstvenih i stručnih članaka i skupova, u svibnju 2020. godine obilježavaju su i Dani svjesti o zatajivanju srca<sup>4</sup>.

U ovome broju časopisa *Cardiologia Croatica* stoga smo kao vodeću temu izabrali novosti u području ZS-a, ovaj put u suradnji s dvama stručnim udruženjima. U tekstu koji je sastavni dio ovoga, specijalnog članka donosimo prijevod sažetaka triju metaanaliza koje je nedavno objavila skupina *Cochrane Heart*, koja ova saznanja želi proširiti i među članovima Hrvatskoga kardio-

Heart failure (HF) is currently one of the leading healthcare problems in the world. This clinical syndrome at the end of the cardiovascular continuum is important not only as a significant cause of morbidity, mortality, and large economic burden, but also represents a challenge in the optimal application of diagnostic methods, risk stratification, and evidence-based application of effective medication (especially from the neurohormonal antagonist group) or electronic implantable heart devices.<sup>1,2</sup>

Over the last decades, a number of studies and activities have been conducted all around the world with the goal of achieving optimal patient care, improving quality of life, and improving awareness of HF. The members of the Croatian Cardiac Society also continuously work to raise awareness on the importance of early recognition of HF symptoms, establishing the correct diagnosis, and implementing optimal treatment. In addition to the Croatian Heart Failure Registry<sup>3</sup> and scientific and professional articles and meetings, the Heart Failure Awareness Day is to be held in May 2020.<sup>4</sup>

We have therefore selected developments related to HF as the leading topic of this issue of the *Cardiologia Croatica* journal, this time in cooperation with two professional societies. The main body of this article features a translation of the summaries of three meta-analyses recently published by the

This article is a translated and abridged version of a Cochrane Review previously published in the:

- The Cochrane database of systematic reviews, vol. 10,10 CD013015. 15 Oct. 2019, doi:[10.1002/14651858.CD013015.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013015.pub2)
- The Cochrane database of systematic reviews, vol. 6,6 CD012721. 28 Jun. 2018, doi:[10.1002/14651858.CD012721.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012721.pub2)
- The Cochrane database of systematic reviews vol. 1,1 CD002752. 8 Jan. 2019, doi:[10.1002/14651858.CD002752.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002752.pub4)

(see [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com) for information). Cochrane Reviews are regularly updated as new evidence emerges and in response to feedback, and Cochrane Database of Systematic Reviews should be consulted for the most recent version of the review.

loškog društva. Spomenuta skupina sastavni je dio *Cochrane Collaboration* od 1998. godine.<sup>5</sup> Prvi *Cochrane* sustavni pregled literature otkriva nam koliko je učinkovita preventivna strategija primjenom praćenja vrijednosti natriuretskih peptida u bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika.<sup>6</sup> Predmet drugog *Cochrane* pregleda jest primjena neurohormonalnih antagonista (beta-blokatora i inhibitora reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava) u kroničnom ZS-u u bolesnika s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.<sup>7</sup> Tema zadnjeg *Cochrane* pregleda jesu individualne i multidisciplinarnе intervencije zdravstvenih djelatnika u bolesnika sa ZS-om.<sup>8</sup>

U nastavku ovog broja, kao zasebne priloge, objavljujemo tradicionalne pregledne članke iz serije *The Year in Cardiology* koje je početkom 2020. godine objavio časopis *European Heart Journal*. Te smo članke dobili za ponovnu objavu kao nastavak aktivnosti Mreže urednika nacionalnih kardioloških časopisa Europskoga kardiološkog društva. U prethodnom smo broju imali članke čiji su fokus bili akutni koronarni sindrom<sup>9</sup>, koronarne intervencije<sup>10</sup> te aritmije i elektrostimulacija<sup>11</sup>. U ovome broju donosimo tri nova članka čije su vodeće tematske cjeline zatajivanje srca<sup>12</sup>, kardiološko oslikavanje<sup>13</sup> i bolesti aorte i perifernih arterija<sup>14</sup>. Sve navedene članke preveli su članovi Uredničkog odbora časopisa *Cardiologia Croatica*.

## Liječenje vođeno natriuretskim peptidima u prevenciji kardiovaskularnih događaja u pacijenata bez zatajivanja srca: Cochrane sustavni pregled

(prijevod znanstvenog sažetka Cochraneovog sustavnog pregleda literature objavljenog u: Sweeney C, Ryan F, Ledwidge M, Ryan C, McDonald K, Watson C, et al. Natriuretic peptide-guided treatment for the prevention of cardiovascular events in patients without heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 15;10:CD013015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013015.pub2>)<sup>6</sup>

Natriuretski peptidi (NPs), uključujući B-tip natriuretskog peptida (BNP) i N-terminal pro B-tip natriuretskog peptida (NT-proBNP) dobro su poznati biljezi za otkrivanje i dijagnostičku evaluaciju ZS-a. Oni su od posebnog interesa za prevenciju KV bolesti zbog toga što ih srce luči kao zaštitni odgovor na KV stres, naprezanje i oštećenje. U skladu s tim, mjerenje razine NP-a, u bolesnika bez ZS-a, može biti od vrijednosti za procjenu kako bismo otkrili pacijente s najvećim rizikom od KV bolesti, kao i one koji će imati najveću korist od intenzivnih mjera za smanjivanje rizika.

### Cilj

Cilj ovog ispitivanja bio je proučiti učinak liječenja koristeći se natriuretskim peptidima (NP) u osoba s KV čimbenicima rizika, bez znakova ZS-a.

### Metode ispitivanja

Pretraživale su se sljedeće bibliografske baze podataka, do 9. srpnja 2019.: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Web of Science. Tri registra kliničkih ispitivanja također su se istraživala u srpnju 2019.

### Kriteriji odabira

U ispitivanje su uključena randomizirana kontrolirana ispitivanja odraslih osoba s jednim ili više KV čimbenika rizika, bez znakova ZS-a, koje su uspoređivale probir i vođeno lije-

Cochrane Heart group, which also wants to share these insights with the members of the Croatian Cardiac Society. This group has been an integral part of the Cochrane Collaboration since 1998.<sup>5</sup> The first Cochrane systematic review featured in this article discusses how effective natriuretic peptide-guided treatment is as a preventive strategy in patients with cardiovascular risk factors.<sup>6</sup> The subject to the second Cochrane review is the application of neurohormonal antagonists (beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system) for chronic HF in patients with preserved left ventricular systolic function.<sup>7</sup> The topic of the third review are individual and multidisciplinary interventions by healthcare workers in patients with HF.<sup>8</sup>

In the rest of this issue, we also present traditional review articles from the "The Year in Cardiology" series that were published by the *European Heart Journal* in early 2020. We received these articles for republication as part of the activity of the Editors' Network of the European Society of Cardiology. Our previous issue featured articles that focused on acute coronary syndrome<sup>9</sup>, coronary interventions<sup>10</sup>, and arrhythmias and pacemakers<sup>11</sup>. This issue brings three new articles focusing on heart failure<sup>12</sup>, imaging<sup>13</sup>, and diseases of the aorta and the peripheral arteries<sup>14</sup>. All of these articles were translated by the Editorial Board of the *Cardiologia Croatica* journal.

## Natriuretic peptide-guided treatment for the prevention of cardiovascular events in patients without heart failure: a Cochrane systematic review

(translation of the Cochrane systematic review abstract published in: Sweeney C, Ryan F, Ledwidge M, Ryan C, McDonald K, Watson C, et al. Natriuretic peptide-guided treatment for the prevention of cardiovascular events in patients without heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 15;10:CD013015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013015.pub2>)<sup>6</sup>

Natriuretic peptides (NPs), including B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), are well-established biomarkers for the detection and diagnostic evaluation of heart failure. They are of interest for CVD prevention because they are secreted by the heart as a protective response to cardiovascular stress, strain, and damage. Therefore, measuring NP levels in patients without heart failure may be valuable for risk stratification, to identify those at highest risk of CVD who would benefit most from intensive risk reduction measures.

### Objectives

To assess the effects of natriuretic peptide (NP)-guided treatment for people with cardiovascular risk factors and without heart failure.

### Search methods

Searches of the following bibliographic databases were conducted up to 9 July 2019: CENTRAL, MEDLINE, Embase, and Web of Science. Three clinical trial registries were also searched in July 2019.

### Selection criteria

We included randomized controlled trials enrolling adults with one or more cardiovascular risk factors and without heart failure, which compared NP-based screening and sub-

čenje na temelju vrijednosti NP-a s obzirom na standardni pristup u odgovarajućim okolnostima (npr. u bolnici, u populaciji).

### Prikupljanje podataka i analiza

Autori ispitivanja neovisno su pretraživali naslove i sažetke, odabrali ispitivanja koje će se uključiti, preuzimali i sažimali podatke i procijenili rizik. Omjeri rizika (eng. *risk ratio*, RR) računani su za dihotomne podatke, a srednja razlika (eng. *mean difference*, MDs) (s 95 %-tnim intervalom pouzdanosti – CI) rabila se za kontinuirane podatke. Dodatno su kontaktirani autori nekih ispitivanja poradi procjene ključnih studijskih obilježja. Uporabljajući GRADE pristup (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), autori ispitivanja neovisno su ocjenjivali kvalitetu podataka, a GRADEPRO (*GRADE profiler*) iskorišten je za analizu važnih rezultata kako bi se kreirale tablice koje sažimaju najvažnije podatke ispitivanja.

### Glavni rezultati

U ispitivanje su uključene dva randomizirana kontrolirana ispitivanja (3 izvještaja) s ukupno 1674 ispitanika, srednje dobi između 64,1 i 67,8 godina. Praćenje je prosječno trajalo od 2 do 4,3 godine.

Što se tiče primarnog cilja ispitivanja, rezultat se procjenjivao iz jednog ispitivanja i nije se dokazao siguran učinak terapije vođene pomoću NP-a na KV mortalitet u bolesnika s KV čimbenicima rizika i bez znakova ZS-a (RR 0,33, 95 % CI 0,04 do 3,17; 1 ispitivanje; 300 ispitanika; dokaz niske kvalitete). Sveobuhvatna analiza pokazuje da, u usporedbi sa standardnim postupcima, vođeno liječenje s pomoću NP-a vjerojatno smanjuje rizik od KV hospitalizacije (RR 0,52, 95 % CI 0,40 do 0,68; 2 ispitivanja; 1674 ispitanika; dokaz srednje kvalitete). Ovo korelira s rizikom od 163 na 1000 u kontrolnoj skupini i 85 (95 % CI 65 do 111) na 1000 u grupi uz vođenu terapiju s pomoću NP-a.

Analizirajući sekundarni cilj ispitivanja, podatci pokazuju da nije siguran učinak vođenog liječenja s pomoću NP-a s obzirom na sve uzroke smrti (RR 0,90, 95 % CI 0,60 do 1,35; 2 ispitivanja; 1354 ispitanika; dokaz niske kvalitete). Ukupna analiza rezultata upućuje na to da vođeno liječenje s pomoću NP-a vjerojatno smanjuje rizik od svih vrsta hospitalizacije (RR 0,83, 95 % CI 0,75 do 0,92; 2 ispitivanja; 1354 ispitanika; dokaz srednje kvalitete). Ovo korespondira s rizikom od 601 na 1000 u kontrolnoj skupini i 499 (95 % CI 457 do 553) na 1000 u NP-om vođenoj terapijskoj skupini. Navedeni rezultat iz jednog ispitivanja pokazuje da vođeno liječenje s pomoću NP-a smanjuje rizik od disfunkcije klijetki (RR 0,61, 95 % CI 0,41 do 0,91; 1374 ispitanika; dokaz visoke kvalitete). Rizik u kontrolnoj skupini bio je 87 na 1000, u usporedbi s 53 (95 % CI 36 do 79) na 1000 u NP-om vođenoj terapijskoj skupini. Rezultati istog ispitivanja pokazuju da NP-om vođeno liječenje ne utječe na promjene u razini NP-a na kraju vremena praćenja u usporedbi sa standardnim pristupom (MD – 4,06 pg/mL, 95 % CI – 15,07 do 6,95; ispitivanje; 1374 ispitanika; dokaz srednje kvalitete).

### Zaključci

Ovaj Cochraneov sustavni pregled pokazuje da liječenje vođeno pomoću NP-a pomaže u smanjenju hospitalizacije zbog KV i svih drugih razloga, kao i pojavnosti disfunkcije klijetki, za bolesnike s KV čimbenicima rizika, bez znakova ZS-a. Učinci na smrtnost i vrijednosti NP-a, manje su sigurni. Nijedno od uključenih ispitivanja nije imala dovoljnu snagu za procjenu smrtnosti. Raspoloživi podatci pokazuju da, što

sequent NP-guided treatment versus standard care in all settings (i.e. community, hospital).

### Data collection and analysis

Two review authors independently screened titles and abstracts and selected studies for inclusion, extracted data, and evaluated risk of bias. Risk ratios (RRs) were calculated for dichotomous data, and mean differences (MDs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated for continuous data. We contacted trial authors to obtain missing data and to verify crucial study characteristics. Using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach, two review authors independently assessed the quality of the evidence and GRADE profiler (GRADEPRO) was used to import data from Review Manager to create a 'Summary of findings' table.

### Main results

We included two randomized controlled trials (three reports) with 1674 participants, with mean age between 64.1 and 67.8 years. Follow-up ranged from 2 years to mean 4.3 years.

For primary outcome measures, effect estimates from a single study showed uncertainty for the effect of NP-guided treatment on cardiovascular mortality in patients with cardiovascular risk factors and without heart failure (RR 0.33, 95% CI 0.04 to 3.17; 1 study; 300 participants; low-quality evidence). Pooled analysis demonstrated that in comparison to standard care, NP-guided treatment probably reduces the risk of cardiovascular hospitalization (RR 0.52, 95% CI 0.40 to 0.68; 2 studies; 1674 participants; moderate-quality evidence). This corresponds to a risk of 163 per 1000 in the control group and 85 (95% CI 65 to 111) per 1000 in the NP-guided treatment group.

When secondary outcome measures were evaluated, evidence from a pooled analysis showed uncertainty for the effect of NP-guided treatment on all-cause mortality (RR 0.90, 95% CI 0.60 to 1.35; 2 studies; 1354 participants; low-quality evidence). Pooled analysis indicates that NP-guided treatment probably reduces the risk of all-cause hospitalization (RR 0.83, 95% CI 0.75 to 0.92; 2 studies; 1354 participants; moderate-quality evidence). This corresponds to a risk of 601 per 1000 in the control group and 499 (95% CI 457 to 553) per 1000 in the NP-guided treatment group. The effect estimate from a single study indicates that NP-guided treatment reduced the risk of ventricular dysfunction (RR 0.61, 95% CI 0.41 to 0.91; 1374 participants; high-quality evidence). The risk in this study's control group was 87 per 1000, compared with 53 (95% CI 36 to 79) per 1000 with NP-guided treatment. Results from the same study show that NP-guided treatment does not affect change in NP level at the end of follow-up, relative to standard care (MD -4.06 pg/mL, 95% CI -15.07 to 6.95; 1 study; 1374 participants; moderate-quality evidence).

### Authors' conclusions

This review shows that NP-guided treatment is likely to reduce ventricular dysfunction and cardiovascular and all-cause hospitalization for patients who have cardiovascular risk factors and who do not have heart failure. Effects on mortality and natriuretic peptide levels are less certain. Neither of the included studies were powered to evaluate mortality. Available evidence shows uncertainty regarding the effects of NP-guided treatment on both cardiovascular mortality and all-cause mortality; very low event numbers resulted in a high

se tiče učinka vođenog liječenja s pomoću NP-a na KV, kao i opći mortalitet, procjena nije sigurna. Vrlo mali broj ovakvih događaja u ispitivanjima rezultira visokim stupnjem nepreciznosti, a da bi se učinak mogao adekvatno procijeniti. Podatci također pokazuju da NP-om vođeno liječenje možda neće utjecati na vrijednosti NP-a pri kraju razdoblja praćenja.

Oba ispitivanja uključena u ovaj pregled bila su pragmatičnog dizajna, u stvarnim kliničkim okruženjima, i nisu bila dvostruko slijepa. Potrebna su daljnja ispitivanja, s primjerenom veličinom uzorka i duljim vremenom praćenja kako bi se adekvatnije procijenio učinak vođenog liječenja s pomoću NP-a na smrtnost. Dva su ispitivanja u tijeku, od kojih je jedno veliko, multicentrično. U budućnosti se očekuju ispitivanja s većim brojem ispitanika iz širega zemljopisnog područja.

## Beta-blokatori i inhibitori reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava u kroničnom zatajivanju srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke: Cochrane sustavni pregled

(prijevod znanstvenog sažetka Cochraneovog sustavnog pregleda literature objavljenog u: Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 28;6:CD012721. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012721.pub2>)<sup>7</sup>

Beta-blokatori i inhibitori reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava poboljšavaju preživljavanje i smanjuju morbiditet u osoba sa ZS-om i sniženom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Nije sigurno može li takvo liječenje pomoći i osobama sa ZS-om i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (eng. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), tako da je potrebno sveobuhvatnije proučiti ispitivanja iz ovog područja.

### Ciljevi

Cilj je ispitivanja bio proučiti učinak beta-blokatora, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatora angiotenzinskih receptora, angiotenzin receptor neprilizin inhibitora i antagonista mineralokortikoidnih receptora, u bolesnika sa ZS-om i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

### Metode ispitivanja

Analizirani su CENTRAL, MEDLINE i EMBASE baza podataka, kao i dva registra kliničkih ispitivanja 27. srpnja 2017. kako bi se pronašla prihvatljiva ispitivanja. Lista referencija iz primarnih ispitivanja i pregledni članci pretraženi su za dodatna ispitivanja za uključanje. Nije bilo jezičnih ili podatkovnih ograničenja.

### Kriteriji odabira

Uključena su randomizirana kontrolirana ispitivanja paralelnog dizajna, koja su uključivala odrasle ispitanike sa ZS-om i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, definiranom kao istisna frakcija veća od 40 %.

### Prikupljanje podataka i analiza

Autori pregleda neovisno su odabrali ispitivanja za uključanje u analizu i preuzimanje podataka. Proučavani su ishodi uključivali KV mortalitet, hospitalizaciju zbog ZS-a, hiperkalemiju, sve vrste mortaliteta i kvalitetu života. Omjer rizika (RR) i, gdje je moguće, omjer opasnosti (eng. *hazard ratio*, HR), mogao se

degree of imprecision in these effect estimates. Evidence also shows that NP-guided treatment may not affect NP level at the end of follow-up.

As both trials included in our review were pragmatic studies, non-blinding of patients and practices may have biased results towards a finding of equivalence. Further studies with more adequately powered sample sizes and longer duration of follow-up are required to evaluate the effect of NP-guided treatment on mortality. As two trials are ongoing, one of which is a large multicenter trial, it is hoped that future iterations of this review will benefit from larger sample sizes across a wider geographical area.

## Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction: a Cochrane systematic review

(translation of the Cochrane systematic review abstract published in: Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 28;6:CD012721. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012721.pub2>)<sup>7</sup>

Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system improve survival and reduce morbidity in people with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. There is uncertainty whether these treatments are beneficial for people with heart failure with preserved ejection fraction and a comprehensive review of the evidence is required.

### Objectives

To assess the effects of beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, angiotensin receptor neprilysin inhibitors, and mineralocorticoid receptor antagonists in people with heart failure with preserved ejection fraction.

### Search methods

We searched CENTRAL, MEDLINE, Embase and two clinical trial registries on 25 July 2017 to identify eligible studies. Reference lists from primary studies and review articles were checked for additional studies. There were no language or date restrictions.

### Selection criteria

We included randomized controlled trials with a parallel group design enrolling adult participants with heart failure with preserved ejection fraction, defined by a left ventricular ejection fraction of greater than 40 percent.

### Data collection and analysis

Two review authors independently selected studies for inclusion and extracted data. The outcomes assessed included cardiovascular mortality, heart failure hospitalization, hyperkalemia, all-cause mortality and quality of life. Risk ratios (RR) and, where possible, hazard ratios (HR) were calculated for dichotomous outcomes. For continuous data, mean difference (MD) or standardized mean difference (SMD) were



izračunavati iz dihotomnih rezultata ishoda. Za kontinuirane podatke računala se srednja razlika (MD) ili standardizirana srednja razlika (eng. *standardised mean difference*, SMD). Vodi telji ispitivanja kontaktirani su kada god je bilo potrebno, a zbog eventualne potrebe dopune ili razjašnjenja pojedinih podataka.

### Glavni rezultati

Trideset sedam randomiziranih kontroliranih ispitivanja s ukupno 207 izvještaja uvršteno je u usporednu analizu s ukupno 18 311 ispitanika.

Uključeno je deset ispitivanja (3087 ispitanika) koje su proučavale beta-blokatore (BB). Sveukupna analiza podataka upućuje na smanjenje KV mortaliteta (15 % ispitanika u intervencijskoj skupini prema 19 % u kontrolnoj skupini; RR 0,78; 95 %-tni interval pouzdanosti – CI 0,62 do 0,99; NNTB – broj ispitanika koji je potrebno liječiti kako bi se uočila dobrobit bio je 25; 1046 ispitanika; 3 ispitivanja). No, riječ je bila o dokazima niske kvalitete i nije se pokazao povoljan učinak na KV mortalitet, kada je analiza bila ograničena na ispitivanja s niskim rizikom od pristranosti (RR 0,81, 95% CI 0,50 do 1,29; 643 ispitanika; 1 ispitivanje). Nije bilo učinaka ni na sve vrste mortaliteta, hospitalizaciju zbog ZS-a ili kvalitetu života, no zaključci nisu potpuno pouzdani s obzirom na ograničenost razine dokaza.

Nadalje, uključeno je 12 ispitivanja (4408 ispitanika) koje su proučavale antagoniste mineralokortikoidnih receptora (MRA) sa srednjom kvalitetom dokaza. Liječenje primjenom MRA-a smanjuje broj hospitalizacija zbog ZS-a (11 % ispitanika u intervencijskoj skupini prema 14 % u kontrolnoj skupini; RR 0,82, 95% CI 0,69 do 0,98; NNTB 41, 3714 ispitanika, 3 ispitivanja, srednja kvaliteta dokaza), no pokazao se mali ili nikakav učinak na KV mortalitet, sve uzroke mortaliteta ili kvalitetu života. Liječenje MRA-om povezano je s visokim rizikom od hiperkalemije (16 % ispitanika u intervencijskoj skupini prema 8 % u kontrolnoj skupini; RR 2,11, 95 % CI 1,77 do 2,51; 4291 ispitanik; 6 ispitivanja, visoka kvaliteta dokaza).

Analizirano je 8 ispitivanja (2061 ispitanik) koje su proučavale inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI), sa srednjom kvalitetom dokaza. Podatci su pokazali da liječenje primjenom ACEI ima mali ili nikakav učinak na KV mortalitet, opći mortalitet, hospitalizacije zbog ZS ili kvalitetu života. Podatci o učinku ACEI-ja na hiperkalemiju navedeni su u samo jednom od ispitivanja.

Uključeno je osam ispitivanja (8755 ispitanika) koje su proučavale angiotenzin receptor blokatore (ARB), s visokom kvalitetom dokaza. Podatci pokazuju da liječenje primjenom ARB ima mali ili nikakav učinak na KV mortalitet, opći mortalitet, hospitalizaciju zbog ZS-a ili kvalitetu života. Primjena ARB je povezana s povećanim rizikom od hiperkalemije (0,9 % ispitanika u intervencijskoj skupini prema 0,5 % u kontrolnoj skupini; RR 1,88, 95 % CI 1,07 do 3,33; 7148 ispitanika, 2 ispitivanja, visoka kvaliteta dokaza).

Jedno placebo kontrolirano ispitivanje, koje je još u tijeku i nema objavljenih rezultata, proučava učinak angiotenzin receptor neprilizin inhibitora (ARNI) u bolesnika sa ZS-om i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

### Zaključci

Analizirani podatci pokazuju da liječenje primjenom MRA-a smanjuje broj hospitalizacija zbog ZS-a u osoba sa ZS-om i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, no učinak na mortalitet i kvalitetu života ostaje nejasan. Raspoloživi podatci o liječenju primjenom lijekova iz skupine BB, ACEI, ARB i ARNI

calculated. We contacted trialists where necessary to obtain missing data.

### Main results

37 randomized controlled trials (207 reports) were included across all comparisons with a total of 18,311 participants.

Ten studies (3087 participants) investigating beta-blockers (BB) were included. A pooled analysis indicated a reduction in cardiovascular mortality (15% of participants in the intervention arm versus 19% in the control arm; RR 0.78; 95% confidence interval (CI) 0.62 to 0.99; number needed to treat to benefit (NNTB) 25; 1046 participants; 3 studies). However, the quality of evidence was low and no effect on cardiovascular mortality was observed when the analysis was limited to studies with a low risk of bias (RR 0.81; 95% CI 0.50 to 1.29; 643 participants; 1 study). There was no effect on all-cause mortality, heart failure hospitalization or quality of life measures, however there is uncertainty about these effects given the limited evidence available.

12 studies (4408 participants) investigating mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) were included with the quality of evidence assessed as moderate. MRA treatment reduced heart failure hospitalization (11% of participants in the intervention arm versus 14% in the control arm; RR 0.82; 95% CI 0.69 to 0.98; NNTB 41; 3714 participants; 3 studies; moderate-quality evidence) however, little or no effect on all-cause and cardiovascular mortality and quality of life measures was observed. MRA treatment was associated with a greater risk of hyperkalaemia (16% of participants in the intervention group versus 8% in the control group; RR 2.11; 95% CI 1.77 to 2.51; 4291 participants; 6 studies; high-quality evidence).

Eight studies (2061 participants) investigating angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) were included with the overall quality of evidence assessed as moderate. The evidence suggested that ACEI treatment likely has little or no effect on cardiovascular mortality, all-cause mortality, heart failure hospitalization, or quality of life. Data for the effect of ACEI on hyperkalaemia were only available from one of the included studies.

Eight studies (8755 participants) investigating angiotensin receptor blockers (ARB) were included with the overall quality of evidence assessed as high. The evidence suggested that treatment with ARB has little or no effect on cardiovascular mortality, all-cause mortality, heart failure hospitalization, or quality of life. ARB was associated with an increased risk of hyperkalaemia (0.9% of participants in the intervention group versus 0.5% in the control group; RR 1.88; 95% CI 1.07 to 3.33; 7148 participants; 2 studies; high-quality evidence).

We identified a single ongoing placebo-controlled study investigating the effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNI) in people with heart failure with preserved ejection fraction.

### Authors' conclusions

There is evidence that MRA treatment reduces heart failure hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction, however the effects on mortality related outcomes and quality of life remain unclear. The available evidence for beta-blockers, ACEI, ARB and ARNI is limited and it remains uncertain whether these treatments have a role in the treatment of HFpEF in the absence of an alternative indication for their

ograničeni su i nije sigurno imaju li ulogu u bolesnika s HFpEF-om, a u odsutnosti alternativne indikacije za njihovu uporabu. Ovo opsežno ispitivanje naglašava postojeću nedostatnost podataka s obzirom na sadašnje znanje i bit će potrebno pričekati rezultate velikih kliničkih ispitivanja od kojih su neka u tijeku.

## Liječenje zatajivanja srca dodatnim intervencijskim metodama: Cochrane sustavni pregled

(prijevod znanstvenog sažetka Cochraneovog sustavnog pregleda literature objavljenog u: Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 8;1:CD002752. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002752.pub4>)<sup>\*</sup>

Unatoč napretku u liječenju, populacija oboljelih od ZS-a sve je veća, što ide i uz starenje svjetske populacije. Zatajivanje srca jedan je od najvažnijih razloga obolijevanja i smrti širom svijeta, a praćeno je velikim troškovima zdravstvenog sustava, dijelom zahvaljujući čestim rehospitalizacijama. Intervencije koje se poduzimaju pri liječenju trebale bi biti više proaktivne i preventivne, i nije uputno osloniti se samo na medikamentno liječenje.

### Ciljevi

Cilj ovog pregleda bio je usporediti različite intervencije koje se poduzimaju u liječenju ZS-a sa standardnim zbrinjavanjem ovakvih bolesnika, te njihov učinak na smrtnost, ponavljano bolničko liječenje, kvalitetu života i troškove.

### Metode pretraživanja

Za ovo pregledno ispitivanje pretražene su baze podataka CENTRAL, MEDLINE, EMBASE i CINAHL, zaključno na dan 9. siječnja 2018., kao i dva registra kliničkih ispitivanja, zaključno na dan 4. srpnja 2018.

### Kriteriji odabira

Uključena su randomizirana klinička ispitivanja (RCT) s najmanje 6 mjeseci praćenja, a koja su uspoređivala različite intervencije sa standardnim načinom zbrinjavanja odraslih bolesnika koji su bili primljeni u bolnicu najmanje jedanput s dijagnozom ZS-a.

Pratila su se tri važna tipa intervencije:

- individualne intervencije (npr. kućni posjeti medicinske sestre);
- intervencije temeljene na kliničkom praćenju (obično uključuje redovite kardiološke kontrole bolesnika u specijaliziranoj ambulanti, bilo u bolnici, bilo u poliklinici; važan je dio tima specijalizirana medicinska sestra);
- multidisciplinarnе intervencije (uključuje tim stručnjaka; uz kardiologa to mogu biti psiholog, djetetičar, farmaceut, fizioterapeut, specijalizirana medicinska sestra).

### Prikupljanje podataka i analiza

Primjenjivane su standardne metodološke procedure koje se očekuju od Cochraneova sustavnog pregleda. Ishodi od interesa bili su mortalitet od ZS-a, mortalitet bilo kojeg uzroka, ponavljano bolničko liječenje zbog ZS-a, ponavljana hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka, neželjeni događaji, kvaliteta života, troškovi i omjer troškovi-učinkovitost (isplativost).

### Glavni rezultati

Nađena su 22 nova RCT-a, tako da je u analizu bilo uključeno ukupno 47 RCT-a (10 869 ispitanika). Dvadeset osam RCT-a

use. This comprehensive review highlights a persistent gap in the evidence that is currently being addressed through several large ongoing clinical trials.

## Disease management interventions for heart failure: a Cochrane systematic review

(translation of the Cochrane systematic review abstract published in: Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 8;1:CD002752. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002752.pub4>)<sup>\*</sup>

Despite advances in treatment, the increasing and ageing population makes heart failure an important cause of morbidity and death worldwide. It is associated with high healthcare costs, partly driven by frequent hospital readmissions. Disease management interventions may help to manage people with heart failure in a more proactive, preventative way than drug therapy alone. This is the second update of a review published in 2005 and updated in 2012.

### Objectives

To compare the effects of different disease management interventions for heart failure (which are not purely educational in focus), with usual care, in terms of death, hospital readmissions, quality of life and cost-related outcomes.

### Search methods

We searched CENTRAL, MEDLINE, Embase and CINAHL for this review update on 9 January 2018 and two clinical trials registries on 4 July 2018. We applied no language restrictions.

### Selection criteria

We included randomized controlled trials (RCTs) with at least six months' follow-up, comparing disease management interventions to usual care for adults who had been admitted to hospital at least once with a diagnosis of heart failure. There were three main types of intervention: case management; clinic-based interventions; multidisciplinary interventions.

### Data collection and analysis

We used standard methodological procedures expected by Cochrane. Outcomes of interest were mortality due to heart failure, mortality due to any cause, hospital readmission for heart failure, hospital readmission for any cause, adverse effects, quality of life, costs and cost-effectiveness.

### Main results

We found 22 new RCTs, so now include 47 RCTs (10,869 participants). Twenty-eight were case management interventions, seven were clinic-based models, nine were multidisciplinary interventions, and three could not be categorized as any of these. The included studies were predominantly in an older population, with most studies reporting a mean age of between 67 and 80 years. Seven RCTs were in upper-middle-income countries, the rest were in high-income countries.

Only two multidisciplinary-intervention RCTs reported mortality due to heart failure. Pooled analysis gave a risk ratio (RR) of 0.46 (95% confidence interval (CI) 0.23 to 0.95), but the very low-quality evidence means we are uncertain of the

koristilo se individualnim intervencijama, sedam intervencijama temeljenima na kliničkom praćenju, devet multidisciplinarnim intervencijama, a tri svima navedenima. Uključena ispitivanja su uglavnom obuhvaćale stariju populaciju, a većina ispitanika bila je prosječne dobi između 67 i 80 godina. Sedam RCT-a bilo je iz ekonomski visoko-srednje razvijenih zemlja, a ostatak iz ekonomski visoko razvijenih zemalja.

Samo dva multidisciplinarna intervencijska RCT-a izvijestila su o mortalitetu zbog ZS-a. Skupna analiza pokazuje omjer rizika (RR) od 0,46 (95 %-tni interval pouzdanosti – CI 0,23 do 0,95), no riječ je o vrlo niskoj kvaliteti dokaza, što znači da nismo sigurni kakav je učinak na mortalitet vezan uz ZS. Temeljeno na ovim ograničenim podacima NNTB je 12 (95 % CI 9 do 126). Dvadeset šest RCT-a koji su se koristili individualnom intervencijom izvješćivalo je o svim uzrocima smrti, uz dokaze niske kvalitete; rezultati govore u prilog sniženju ukupne smrtnosti (RR 0,78, 95 % CI 0,68 do 0,90; NNTB 25, 95 % CI 17 do 54). Skupni podatci sedam RCT-a, s intervencijama temeljenima na kliničkom praćenju, uz dokaze niske kvalitete, opisuju malu ili nikakvu razliku s obzirom na sve vrste mortaliteta. Skupna analiza osam multidisciplinarnih ispitivanja, uz srednju kvalitetu dokaza, pokazuje da vjerojatno postoji smanjenje svih vrsta mortaliteta (RR 0,67, 95 % CI 0,54 do 0,83; NNTB 17, 95 % CI 12 do 32).

Analizirani su skupni podatci o ponavljanim hospitalizacijama zbog ZS-a iz 12 ispitivanja koje su se koristile individualnim intervencijama. Uz srednju kvalitetu dokaza, rezultati pokazuju da je vjerojatno riječ o smanjenju ponavljanih prijema zbog ZS-a (RR 0,64, 95 % CI 0,53 do 0,78; NNTB 8, 95 % CI 6 do 13). Postojala je mogućnost analize samo dviju ispitivanja koje su se koristile intervencijama temeljenima na kliničkom praćenju, uz srednju kvalitetu dokaza. Rezultati pokazuju da je vjerojatno riječ o malom ili nikakvom učinku na ponavljane hospitalizacije zbog ZS-a, u usporedbi sa standardnim zbrinjavanjem bolesnika (RR 1,01, 95 % CI 0,87 do 118). Skupna analiza 5 RCT-a s multidisciplinarnim intervencijama uz nisku kvalitetu dokaza pokazuje smanjenje rizika od ponavljanih hospitalizacija zbog ZS-a (RR 0,68, 95 % CI 0,50 do 0,92; NNTB 11, 95 % CI 7 do 44). Metaanaliza 14 RCT-a, uz srednju kvalitetu dokaza, pokazuje da individualne intervencije vjerojatno blago smanjuju broj svih vrsta ponavljanih hospitalizacija (RR 0,92, 95 % CI 0,83 do 1,02); sniženje s 491 na 451 na 1000 ispitanika (95 % CI 407 do 495). Skupni podatci 4 RCT-a s intervencijama temeljenima na kliničkom praćenju, uz nisku kvalitetu heterogenih dokaza, pokazuju malu ili nikakvu razliku svih uzroka ponavljanih hospitalizacija (RR 0,90, 95 % CI 0,72 do 1,12). Pet RCT-a, uz nisku kvalitetu dokaza, pokazuje da multidisciplinarnih intervencije mogu blago smanjiti ponavljane hospitalizacije zbog svih uzroka (RR 0,85, 95 % CI 0,71 do 1,01); sniženje od 450 do 383 na 1000 ispitanika (95 % CI 320 do 455).

Nijedno ispitivanje individualne intervencije, kao ni intervencije temeljene na kliničkom praćenju, nije izvještavalo o neželjenim učincima. Dva multidisciplinarna intervencijska ispitivanja govore o tome da nije bilo neželjenih učinaka. GRADE procjena srednje kvalitete govori da moguće ima male ili nikakve razlike u neželjenim učincima između multidisciplinarnih intervencija i standardnog zbrinjavanja.

O kvaliteti života općenito se malo izvještava. Nije sigurno da individualne intervencije, kao i multidisciplinarnih intervencije utječu na kvalitetu života, uz dokaze niske kvalitete. Četiri ispitivanja koristila su se intervencijama temeljenima na kliničkom praćenju, no rezultati se nisu mogli analizirati zbog razlika u izvještavanju. Dokazi niske kvalitete govore u prilog tomu da ova vrsta intervencije rezultira malim ili nikakvim razlikama u kvaliteti života.

effect on mortality due to heart failure. Based on this limited evidence, the number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) is 12 (95% CI 9 to 126).

Twenty-six case management RCTs reported all-cause mortality, with low-quality evidence indicating that these may reduce all-cause mortality (RR 0.78, 95% CI 0.68 to 0.90; NNTB 25, 95% CI 17 to 54). We pooled all seven clinic-based studies, with low-quality evidence suggesting they may make little to no difference to all-cause mortality. Pooled analysis of eight multidisciplinary studies gave moderate-quality evidence that these probably reduce all-cause mortality (RR 0.67, 95% CI 0.54 to 0.83; NNTB 17, 95% CI 12 to 32).

We pooled data on heart failure readmissions from 12 case management studies. Moderate-quality evidence suggests that they probably reduce heart failure readmissions (RR 0.64, 95% CI 0.53 to 0.78; NNTB 8, 95% CI 6 to 13). We were able to pool only two clinic-based studies, and the moderate-quality evidence suggested that there is probably little or no difference in heart failure readmissions between clinic-based interventions and usual care (RR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.18). Pooled analysis of five multidisciplinary interventions gave low-quality evidence that these may reduce the risk of heart failure readmissions (RR 0.68, 95% CI 0.50 to 0.92; NNTB 11, 95% CI 7 to 44).

Meta-analysis of 14 RCTs gave moderate-quality evidence that case management probably slightly reduces all-cause readmissions (RR 0.92, 95% CI 0.83 to 1.01); a decrease from 491 to 451 in 1000 people (95% CI 407 to 495). Pooling four clinic-based RCTs gave low-quality and somewhat heterogeneous evidence that these may result in little or no difference in all-cause readmissions (RR 0.90, 95% CI 0.72 to 1.12). Low-quality evidence from five RCTs indicated that multidisciplinary interventions may slightly reduce all-cause readmissions (RR 0.85, 95% CI 0.71 to 1.01); a decrease from 450 to 383 in 1000 people (95% CI 320 to 455).

Neither case management nor clinic-based intervention RCTs reported adverse effects. Two multidisciplinary interventions reported that no adverse events occurred. GRADE assessment of moderate quality suggested that there may be little or no difference in adverse effects between multidisciplinary interventions and usual care.

Quality of life was generally poorly reported, with high attrition. Low-quality evidence means we are uncertain about the effect of case management and multidisciplinary interventions on quality of life. Four clinic-based studies reported quality of life but we could not pool them due to differences in reporting. Low-quality evidence indicates that clinic-based interventions may result in little or no difference in quality of life.

Four case management programmes had cost-effectiveness analyses, and seven reported cost data. Low-quality evidence indicates that these may reduce costs and may be cost-effective. Two clinic-based studies reported cost savings. Low-quality evidence indicates that clinic-based interventions may reduce costs slightly. Low-quality data from one multidisciplinary intervention suggested this may be cost-effective from a societal perspective but less so from a health-services perspective.

### Authors' conclusions

We found limited evidence for the effect of disease management programmes on mortality due to heart failure, with few

Četiri RCT-a koja su koristila individualne intervencije napravila su analizu troškovne učinkovitosti, a sedam je izvještavalo o troškovima. Uz dokaze niske kvalitete, pokazalo se da ti programi mogu smanjiti troškove i biti isplativi. Dva RCT-a s intervencijama temeljenima na kliničkom praćenju izvještavaju o uštedama. Uz dokaze niske kvalitete, ovakve intervencije mogu blago smanjiti troškove. Podatci iz jednog multidisciplinarnog intervencijskog ispitivanja, uz dokaze niske kvalitete, govore u prilog tomu da takav pristup može biti isplativ gledajući iz društvene perspektive, no manje iz perspektive zdravstvenog sustava.

### Zaključci

Nađeni su ograničeni dokazi o učincima intervencijskih programa na mortalitet zbog ZS-a na temelju nekoliko ispitivanja koje su izvještavale o tom ishodu. Individualne intervencije mogu smanjiti sve vrste mortaliteta. Multidisciplinarne intervencije vjerojatno, isto tako, reduciraju sve vrste mortaliteta, dok intervencije temeljene na kliničkom praćenju imaju mali ili nikakav učinak na sve vrste mortaliteta. Broj ponavljanih hospitalizacija zbog ZS-a ili drugih uzroka vjerojatno se smanjuje uz individualne intervencije. Kod intervencija temeljenih na kliničkom praćenju nema razlike u ponavljanim hospitalizacijama zbog ZS-a ili te intervencije vjerojatno mogu malo napraviti, kao i kod ponavljanih hospitalizacija zbog bilo kojega drugog uzroka. Multidisciplinarne intervencije mogu smanjiti rizik od ponavljane hospitalizacije zbog ZS-a ili bilo kojega drugog uzroka. Nisu nađeni dostatni podatci o neželjenim učincima, a i zaključak o kvaliteti života u ovim ispitivanjima nije siguran zbog lošije kvalitete podataka. Zbog različitih lokacija ispitivanja, kao i vremena provođenja, nije bilo moguće napraviti kvalitetnu analizu troškova i isplativosti.

Poboljšanje kvalitete života vrlo je važno, no o tome se malo izvještava. Kvalitetnije izvještavanje o kvaliteti života ispitanika u budućim ispitivanjima pružilo bi snažnije dokaze za ishode bitne bolesnicima.

studies reporting this outcome. Case management may reduce all-cause mortality, and multidisciplinary interventions probably also reduce all-cause mortality, but clinic-based interventions had little or no effect on all-cause mortality. Re-admissions due to heart failure or any cause were probably reduced by case-management interventions. Clinic-based interventions probably make little or no difference to heart failure readmissions and may result in little or no difference in readmissions for any cause. Multidisciplinary interventions may reduce the risk of readmission for heart failure or for any cause. There was a lack of evidence for adverse effects, and conclusions on quality of life remain uncertain due to poor-quality data. Variations in study location and time of occurrence hamper attempts to review costs and cost-effectiveness.

The potential to improve quality of life is an important consideration but remains poorly reported. Improved reporting in future trials would strengthen the evidence for this patient-relevant outcome.

### LITERATURE

1. Glavaš D. Heart Failure in 2015/2016. *Cardiol Croat.* 2016;11(7):269-75. <https://doi.org/10.15836/ccar2016.269>
2. Ivanuša M, Kralj V. Epidemiologija zatajivanja srca u Republici Hrvatskoj. *Medix.* 2014;20(112):76-82. Available from: [https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2014/12/medix\\_112\\_76-82.pdf](https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2014/12/medix_112_76-82.pdf) (April 30, 2020).
3. Glavaš D, Miličić D, Novak K, Borovac JA. Heart failure registries: from EuroHeart Failure Survey to Croatian Heart Failure Registry and Heart Failure III Registry. *Cardiol Croat.* 2018;13(11-12):355. <https://doi.org/10.15836/ccar2018.355>
4. Hrvatsko kardiološko društvo. Dani svjesnosti o zatajivanju srca. Available from: <https://www.kardio.hr/2020/05/04/dani-svjesnosti-o-zatajivanju-srca/> (May 4, 2020).
5. Cochrane Heart. Available from: <https://heart.cochrane.org/> (April 30, 2020).
6. Sweeney C, Ryan F, Ledwidge M, Ryan C, McDonald K, Watson C, et al. Natriuretic peptide-guided treatment for the prevention of cardiovascular events in patients without heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 15;10:CD013015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013015.pub2>
7. Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 28;6:CD012721. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012721.pub2>
8. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 8;1:CD002752. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002752.pub4>
9. Banning AP, Crea F, Lüscher TF. The year in cardiology: acute coronary syndromes. *Cardiol Croat.* 2020;15(5-6):97-113. <https://doi.org/10.15836/ccar2020.97>
10. Baumbach A, Bourantas CV, Serruys PW, Wijns W. The year in cardiology: coronary interventions. *Cardiol Croat.* 2020;15(5-6):114-31. <https://doi.org/10.15836/ccar2020.114>
11. Schilling R, Calkins H, Steffel J. The year in cardiology: arrhythmias and pacing. *Cardiol Croat.* 2020;15(5-6):132-45. <https://doi.org/10.15836/ccar2020.132>
12. Cleland JGF, Lyon AR, McDonagh T, McMurray JJV. The year in cardiology: heart failure. *Cardiol Croat.* 2020;15(7-8):167-88. <https://doi.org/10.15836/ccar2020.167>
13. Pennell D, Delgado V, Knuuti J, Maurovich-Horvat P, Bax JJ. The year in cardiology: imaging. *Cardiol Croat.* 2020;15(7-8):193-207. <https://doi.org/10.15836/ccar2020.193>
14. Heiss C, Pitcher A, Belch JJF, De Carlo M, Reinecke H, Baumgartner I, et al. The year in cardiology: aorta and peripheral circulation. *Cardiol Croat.* 2020;15(7-8):214-27. <https://doi.org/10.15836/ccar2020.214>