

Farmakološko i nefarmakološko liječenje zatajivanja srca s reduciranom sistoličkom funkcijom

Pharmacological and Non-Pharmacological Heart Failure Treatment with Reduced Systolic Function

MATIAS TRBUŠIĆ^{1,2}, PETRA RADIĆ²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; ²Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

SAŽETAK ____ Zatajivanje srca (ZS) predstavlja rastući javnozdravstveni izazov i u svijetu i u Republici Hrvatskoj unatoč sve učinkovitijem liječenju. Terapija bolesnika sa zatajivanjem srca i reduciranom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (HFrEF) temelji se na četirima ključnim farmakološkim stupovima, čija je učinkovitost potvrđena u brojnim velikim randomiziranim kliničkim ispitivanjima. Pokazano je da rana primjena svih terapijskih skupina, uz brzu titraciju do ciljanih doza, značajno smanjuje smrtnost, broj hospitalizacija te poboljšava funkcionalni kapacitet i kvalitetu života bolesnika. Uvođenje terapije zahtijeva učestalu kliničku i laboratorijsku kontrolu radi pravodobnog prepoznavanja nuspojava. S obzirom na ograničenja farmakološke terapije, sve veću ulogu imaju nefarmakološki pristupi. Osim općih mjera poput edukacije, promjene životnog stila i optimizacije prehrambenih navika, dostupne su i specifične intervencijske metode čija se primjena individualno prilagođava na temelju etiologije bolesti, komorbiditeta i očekivanoga kliničkog odgovora. Među najvažnijim postupcima koji se sve češće primjenjuju i istražuju u recentnim studijama su: elektrofiziološke intervencije (ablacije fibrilacije atrijske, ventrikulskih tahikardija i PVC-a, resinkronizacijska terapija, stimulacija provodnog sustava, ugradnja kardioverter defibrilatora), perkutana ili kirurška revaskularizacija miokarda, transkateterska implantacija aortnog zalistka (TAVI) te perkutana rekonstrukcija mitralnog zalistka (TEER). Pravodobnom i optimalno provedenom nefarmakološkom terapijom moguće je poboljšati ishode liječenja te odgovoriti potrebu za metodama liječenja uznapređovalog ZS-a, kao što su mehanička cirkulatorna potpora i transplantacija srca.

KLJUČNE RIJEČI: zatajivanje srca, HFrEF, farmakološka i nefarmakološka terapija

SUMMARY ____ In spite of increasingly successful treatment, heart failure (HF) is a growing public health challenge both in the world and in the Republic of Croatia. HF treatment and reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) is based on four key pharmacological pillars, whose efficacy has been confirmed in numerous large randomized clinical trials. It is shown that early implementation of all therapeutic groups, with rapid titration to target doses, significantly reduces mortality and number of hospitalizations, and improves the functional capacity and patients' quality of life. Introducing treatment requires frequent clinical and laboratory monitoring for timely recognition of side effects. Given the constraints of pharmacological therapy, non-pharmacological methods are playing an increasingly vital role. In addition to typical measures such as education, lifestyle changes and improved dietary habits, specific intervention methods are also accessible and individually adapted based on the etiology of the disease, comorbidities and expected clinical response. Among the most important procedures that are progressively being implemented and examined in recent studies are the following: electrophysiological interventions (ablation of atrial fibrillation, ventricular tachycardia and PVCs, resynchronization therapy, conduction system stimulation, implantation of a cardioverter-defibrillator), percutaneous or surgical myocardial revascularization, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and percutaneous mitral valve reconstruction (TEER – transcatheter edge-to-edge repair). Timely and optimally implemented non-pharmacological therapy can improve treatment effects and delay the need for advanced HF treatment methods, such as mechanical circulatory support and heart transplants.

KEY WORDS: heart failure, HFrEF, pharmacological and non-pharmacological therapy



Zatajivanje srca (ZS), prema smjernicama Europskoga kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC), ne predstavlja jedinstvenu dijagnozu, već klinički sindrom koji se sastoji od simptoma kao što su nedostatak daha, oticanje nogu i umor, a koji mogu biti popraćeni znakovima poput perifernih edema i plućnim krepitacijama. ZS nastaje kao posljedica strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti srca. Identifikacija etiologije osnovne srčane

disfunkcije obavezna je u dijagnozi ZS-a jer specifična patologija može odrediti liječenje. Najčešće je posljedica disfunkcije miokarda: sistoličke, dijastoličke ili obje. Međutim, bolesti zalistaka, perikarda i endokarda te abnormalnosti srčanog ritma i provodnog sustava također mogu uzrokovati ili doprinijeti ZS-u. Liječenje ZS-a postaje sve složenije, ali i sve uspješnije. Tijekom proteklog desetljeća veliki razvoj proširio je dostupne mogućnosti liječenja u cijelom spektru

vrijednosti ejeckijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Prema klasifikaciji ZS-a, postoje sljedeće kategorije: ZS s reduciranom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) $\leq 40\%$, ZS s blago reduciranom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*, HFmrEF) $41\% - 49\%$, ZS s očuvanom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) te noviji termin ZS s poboljšanom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with improved ejection fraction*, HFimpEF) (1).

Radi se o sve većemu javnozdravstvenom problemu koji dovodi do izrazito povećane smrtnosti bolesnika, učestalijih hospitalizacija, smanjene funkcionalne sposobnosti i smanjene kvalitete života. Fokus ovoga preglednog članka su bolesnici s HFrEF-om. Optimalna medikamentna terapija (OMT) po smjernicama (engl. *Guideline-Directed Medical Therapy*, GDMT) pokazala je visoku učinkovitost i u prevenciji hospitalizacija, poboljšanju kvalitete života i smanjenju smrtnosti. Međutim, rezidualni rizik u tih je bolesnika i dalje visok (uz bok malignih bolesti), a bolest, odnosno srčana disfunkcija s vremenom progredira, osobito ako se ne liječi patofiziološki uzrok bolesti. U tom smislu u nastavku će se, uz farmakološke mjere u ovom članku, razmotriti i važnije nefarmakološke mjere liječenja koje svakako treba razmotriti i implementirati na temelju individualnog pristupa, a koje mogu polučiti uspjeh kod HFrEF bolesnika. To uključuje opće mjere poput modifikacije životnog stila, trening i fizičku aktivnost, edukaciju i multidisciplinarni pristup te invazivne medicinske postupke kao što su perkutana ili kirurška revaskularizacija miokarda, intervencija na valvulama (TAVR, TEER), elektrofiziološki ablacijski postupci i elektrostimulacija. Navedenim postupcima u ekspertnim centrima možemo spriječiti, odgoditi ili stabilizirati fazu uznapredovalog zatajivanja srca kada bolesnik postaje kandidat za mehaničku cirkulacijsku potporu ili transplantaciju srca.

1. Farmakološko liječenje zatajivanja srca —

Farmakološko liječenje bolesnika s HFrEF-om je područje u kojem postoji konsenzus smjernica zbog značajne količine dokaza u studijama. Smjernice su jednoglasne u preporuci kombinacije četiriju standardnih terapijskih opcija za liječenje HFrEF-a, kako slijedi: inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ACEI), blokator angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blocker*, ARB) ili inhibitori angiotenzinskih receptora-neprilizina (engl. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitors*, ARNI); beta-blokator; antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA); i inhibitori natrij-glukoznoga kotransportera-2 (engl. *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*, SGLT2i). Prema smjernicama ESC-a, uvođenje navedene terapije moguće je

odmah pri postavljanju dijagnoze ZS-a ako ne postoji kontraindikacija za bilo koji od četiriju stupova liječenja. Jednako tako preporučuje se podizanje doze u kraćim intervalima do postizanja maksimalnih doza koje bolesnik može tolerirati. Izvedivost takvog pristupa može se procijeniti na temelju rezultata STRONG-HF studije (engl. *Safety, Tolerability and Efficacy of Up-Titration of Guideline-Directed Medical Therapies for Acute Heart Failure*) (2). Ovo ispitivanje randomiziralo je bolesnike hospitalizirane zbog srčanog zatajivanja. U jednoj skupini bolesnika su bili oni koji su liječeni standardnim protokolom bolnice, dok su u drugoj skupini bili bolesnici kojima je odmah uvedena terapija za ZS s tendencijom povećanja doze lijeka, koja se sastojala od započinjanja trostruke terapije s 50% ciljne doze tijekom hospitalizacije (tada SGLT2 inhibitori nisu bili dio GDMT-a), nakon čega je slijedila titracija doze svih triju lijekova do ciljnih doza unutar dva tjedna od otpusta iz bolnice. Ovaj intenzivni pristup kombiniranog sekvenciranja povećao je rizik od nuspojava (uglavnom hipotenzije, hiperkalemije i oštećenja bubrega) za apsolutnih 12% u prva 3 mjeseca, ali bez ikakvog povećanja ozbiljnih ili smrtonosnih nuspojava. Od izrazite je važnosti implementacija protokola praćenja u kliničkoj praksi koja uključuje kliničke preglede svakih 1-2 tjedna (otprilike 5 unutar 3 mjeseca od hospitalizacije) uz kontrolu simptoma i znakova ZS-a, mjerenje tlaka i frekvencije srca, te kontrolu laboratorijskih parametara (kreatinin, kalij, natrij, NTproBNP). Takva promjena paradigme nužna je da bi se spriječile nuspojave takve intenzivirane primjene i titracije svih stupova GDMT-a. Osim navedene farmakoterapije, postoje dodatne skupine lijekova koje se mogu uvesti u terapiju srčanog zatajivanja pojedinih bolesnika. Smjernice ne daju preporuke u vezi s optimalnim redoslijedom ovih terapija iako im se implicitno daje niži prioritet od standardnih terapija. Jednoglasno se daju slabe preporuke za upotrebu digoksina u ovoj populaciji, što odražava nedostatnost dokaza o učinkovitosti lijeka i smanjenju smrtnosti te rizik toksičnosti samoga lijeka. Ivabradin se također preporučuje bolesnicima sa simptomatskim HFrEF-om u sinusnom ritmu s frekvencijom srca u mirovanju ≥ 70 otkucaja u minuti, pri čemu smjernice ESC-a i AHA-a (engl. *American Heart Association*) / ACC-a (engl. *American College of Cardiology*) / HFSA-a (engl. *Heart Failure Society of America*) dodatno specificiraju da LVEF treba biti $\leq 35\%$. Vericiguat se jednoglasno preporučuje bolesnicima s „nedavnim pogoršanjem“ znakova i simptoma srčanog zatajivanja, što odražava 84% sudionika uključenih na temelju ovog kriterija u registracijsku studiju VICTORIA (3). Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata preporučuje se u svim smjernicama u slučaju intolerancije na ACEI/ARNI/ARB te kod bolesnika afroameričkog podrijetla s „uznapredovalim“ simptomima (NYHA III/IV) unatoč optimiziranim standardnim terapijama. Nijedna od smjernica nije dala preporuke za (ili protiv) omecamtiv mecarbila una-

toč dostupnosti rezultata ispitivanja GALACTIC-HF (4). I CCS (engl. *Canadian Cardiovascular Society*) i ESC primijetili su skromnu korist i nesigurnost u vezi s njegovom ulogom, dok su s druge strane AHA/ACC/HFSA istaknuli njegovu upotrebu kod uznapredovaloga srčanog zatajivanja kao područje budućih istraživanja.

Nedostatak željeza povezan je s lošijom kvalitetom života, nižom stopom preživljenja i rizikom od hospitalizacija u bolesnika sa srčanim zatajivanjem (5). Smjernice ESC-a preporučuju periodične probire na anemiju i nedostatak željeza. Smjernice su jednoglasne u preporuci protiv lijekova koji stimuliraju eritropoezu kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem i anemijom, osim eventualno kod onih s drugim indikacijama koje nisu povezane sa srčanim zatajivanjem. Također su jednoglasne da intravensko željezo treba koristiti kod bolesnika s HFrEF-om i nedostatkom željeza (definiranim kao feritin < 100 ng/mL ili zasićenost transferina < 20 %, s feritinom 100 – 299 ng/mL), bez obzira na status anemije. Smjernice ESC-a posebno preporučuju upotrebu intravenske željezove karboksimaltoze kod pacijenata s nedostatkom željeza i simptomatskim kroničnim ZS-om i LVEF-om \leq 45 %, pacijenata sa zatajenjem srca, LVEF-om < 50 % i nedavnom hospitalizacijom zbog ZS-a ili tijekom hospitalizacije zbog ZS-a i nastavkom nakon otpusta. Dokazi za ove preporuke uključuju metaanalizu bolesnika s nedostatkom željeza i zatajenjem srca s LVEF-om < 45 % (6) i rezultate studije AFFIRM-HF (7). Preporuka za upotrebu željezove karboksimaltoze vjerojatno se temelji na upotrebi ovoga specifičnog sredstva u najvećim ispitivanjima intravenskog željeza dostupnim u vrijeme objave. Međutim, nema dokaza da je jedna formulacija intravenskog željeza bolja od bilo koje druge, a problemi s troškovima i pristupom često isključuju preferencijalnu upotrebu jedne formulacije. Ovaj nedostatak dokaza potvrđuju kasnije objavljeni rezultati ispitivanja IRONMAN koje je bilo veće od spomenutih ispitivanja željezove karboksimaltoze te je pokazalo učinkovitost druge formulacije željeza (željezova derizomaltoza) za ovu indikaciju (8).

2. Nefarmakološke mjere u liječenju ZS-a

2.1. Edukacija i mjere životnog stila

Edukacija bolesnika prepoznata je kao važan segment u liječenju osoba s HFrEF-om. Bolesnika je potrebno upoznati s uzrokom bolesti, povezanim simptomima koji se mogu pojaviti, kao i s mogućnostima liječenja. Važno je da bolesnik razumije prognozu i uobičajeni tijek bolesti, potencijalne epizode pogoršanja te moguće komplikacije, kao i njihov utjecaj na planirani tijek liječenja.

Posebnu pozornost treba posvetiti razumijevanju učinaka i korisnosti terapije, važnosti redovitog uzimanja lijekova, načinu titracije, pravodobnom prepoznavanju nuspojava te načinima njihova izbjegavanja. Prije ugradnje medicin-

skih uređaja bolesnika treba informirati o indikacijama za zahvat, mogućim koristima, riziku od neadekvatnog odgovora, potencijalnim komplikacijama te važnosti redovitih kontrola i praćenja funkcionalnosti uređaja.

Uz poticanje fizičke aktivnosti i kretanja, potrebno je osigurati kvalitetan odmor i san (po potrebi uključiti somnologa), optimizirati unos tekućine (najčešće 1,5 – 2 litre dnevno, uz smanjenje u slučaju dekompenzacije te povećanje tijekom vrućih dana).

Neophodna je edukacija o održavanju zdrave tjelesne mase i pravilnoj prehrani, uz ograničavanje unosa soli i nadoknadu nutritivnih tvari čiji je nedostatak utvrđen (primjerice, željezo, folna kiselina). Smjernice su jednoglasne u preporuci ograničenja unosa natrija, ali se razlikuju u ciljanom rasponu ili ograničenju. Smjernice CCS-a iz 2017. daju preporuku za ograničavanje unosa natrija u prehrani na 2-3 g/d u bolesnika sa zatajenjem srca. Smjernice ESC-a nisu dale formalnu preporuku, ali su predložile izbjegavanje prekomjernog unosa natrija (> 2 g/d).

ESC smjernice naglašavaju potrebu za “zdravom prehranom”, s tim da se prehrana mora prilagoditi specifičnim potrebama svakoga pojedinog pacijenta. Prehrana za mršavljenje s ograničenim unosom kalorija preporučuje se pretilim pacijentima s HFrEF-om, ali kod uznapredovalog zatajivanja srca treba biti svjestan i tzv. “paradoksa pretilosti” gdje može doći do pogoršanja stanja bolesnika i lošijih ishoda liječenja. Primjena popularnih GLP-1 receptor agonista također je pokazala dvojbene rezultate uz potencijalnu mogućnost proaritmijskog učinka tako da treba biti svakako oprezan ako se odlučimo za tu terapiju.

Unos alkohola trebalo bi ograničiti na najviše 20 mL čistog alkohola dnevno za muškarce, odnosno 10 mL za žene, dok se u slučaju alkoholom inducirane kardiomiopatije preporučuje potpuna apstinencija. Važno je educirati bolesnika o prestanku pušenja, uz osiguranje podrške kroz korisne savjete i uključivanje u specijalizirane psihijatrijske programe odvikavanja.

Seksualna aktivnost smatra se sigurnom kod stabilnih bolesnika, no potrebno je pružiti savjete i, po potrebi, terapiju u slučaju seksualne disfunkcije.

Loše raspoloženje, anksioznost, a osobito depresija dodatno narušavaju kvalitetu života i otežavaju liječenje jer mogu negativno utjecati na sve prethodno navedene aspekte, stoga je nužno osigurati odgovarajuću psihološku ili psihijatrijsku podršku. Intervencije upravljanja stresom pokazale su kratkoročna poboljšanja u anksioznosti, depresivnim simptomima, kvaliteti života, čak i kapacitetu vježbanja. Također je važno ispitati razinu podrške unutar obitelji, osobito u slučajevima kada se razmatraju napredne metode liječenja. Smjernice ESC-a preporučaju redovito vježbanje (klase 1, razina dokaza A) svim bolesnicima s kroničnim ZS-om s ciljem poboljšanja kvalitete života, povećanja funkcionalnoga ka-

paciteta i smanjenja hospitalizacija. U fragilnijih bolesnika, onih s uznapredovalim stupnjem ZS-a i/ili komorbiditetima preporučuje se strukturirani rehabilitacijski program (9).

2.2. Liječenje fibrilacije atrijske

Fibrilacija atrijske (FA) je snažno povezana sa zatajivanjem srca na dva načina (10). U prvom scenariju, FA može biti uzrok ZS-a i nastanka HFrEF-a jer može izazvati reverzibilnu disfunkciju LV-a koju nazivamo tahikardiomiopatija. U drugom scenariju, FA može biti uzrokovana od ranije prisutnom strukturnom i funkcionalnom bolešću srca koja dovodi do elektromehaničke remodelacije lijevog atrija s posljedičnim nastankom paroksizmalne, perzistentne ili permanentne FA-a. Ovisno o trajanju epizode, frekvenciji ventrikula te osnovnoj srčanoj disfunkciji u bolesnika može doći do akutnog ZS-a ili postupno do progresije kroničnog zatajivanja srca. Dugoročno FA dovodi do dilatacije oba atrija, proširenja anulusa te posljedično do pogoršanja mitralne i trikuspidne regurgitacije što otvara začarani krug koji vodi u bolesnika u sve teži oblik KZS-a.

U slučaju tahikardiomiopatije ključno je što je moguće prije uspostaviti sinusni ritam (ako smo sigurni da nije došlo do razvoja tromba u lijevoj aurikuli), optimalno farmakološki liječiti ZS i komorbiditete (primjerice, arterijsku hipertenziju), utjecati na faktore rizika (primjerice, konzumacija alkohola, debljina) te uključiti terapiju kontrole ritma. U tom smislu najčešće se upotrebljava amiodaron s obzirom da su antiaritmici Ic skupine kontraindicirani u kontekstu HFrEF-a. Međutim, optimalna terapija kontrole ritma s najvećim dugoročnim uspjehom je ablacija plućnih vena (engl. *pulmonary vein ablation*, PVA) (11). Takav pristup vrlo često dovodi do gotovo potpunog oporavka funkcije LV-a i dokaz je da se zaista i radilo o tahikardiomiopatiji u što ne moramo uvijek na početku biti potpuno sigurni. U nekim slučajevima, kada postoji sumnja o patogenezi ventrikulske disfunkcije, ima smisla učiniti elektrokardioverziju kako bi se procijenio stupanj oporavka funkcije LV-a u sinusnom ritmu i osmislila strategija liječenja. U drugom scenariju, PVA ima za cilj obnoviti sinusni ritam ili značajno smanjiti učestalost paroksizama FA-a, dovesti do pozitivne remodelacije lijevog atrija, a onda i LV-a (uz poboljšanje LVEF-a te smanjenje mitralne i trikuspidne regurgitacije), te smanjiti tromboemboličke komplikacije. U konačnosti to može dovesti do smanjenja smrtnosti i hospitalizacija te do poboljšanja kvalitete života i funkcionalnog stadija. S obzirom na pozitivne rezultate iz randomiziranog ispitivanja CASTLE-AF (12), ablacija AF-a kod pacijenata s HFrEF-om dobila je preporuku razreda I razine dokaza u odabrane populacije bolesnika.

2.3. Ablacija ventrikulskih ekstrasistola

Određeni fenotipovi dilatacijske ili ne-dilatacijske kardiomiopatije mogu biti uzrokovani velikim brojem ventrikul-

skih ekstrasistola (VES). Također, učestali VES-ovi mogu uzrokovati daljnje reverzibilno pogoršanje srčane disfunkcije i pad LVEF-a kod pacijenata koji prethodno pate od HFrEF-a. Na prvi klinički scenarij sumnja se kada je prisutno najmanje 10 %-tno opterećenje VES-ovima zajedno s disfunkcijom LV-a. Najznačajniji patofiziološki mehanizam je atrioventrikulska i intraventrikulska disinkronija. Početno zbrinjavanje VES-a u bolesnika s HFrEF-om treba uključivati korekciju mogućih provocirajućih faktora (uključujući poremećaje elektrolita, osobito hipo/hiperkalemiju, i proaritmijske lijekove), kao i optimizaciju GDMT-a. Iako ishemijska može biti okidač, nije dokazano da revaskularizacija smanjuje učestalost VES-a. Amiodaron ne smanjuje incidenciju iznenadne srčane smrti niti ukupnu smrtnost u bolesnika s HFrEF-om i ventrikulskim aritmijama, ali je učinkovit u suzbijanju VES-a te se može razmotriti kao terapija za smanjenje ponovljenih aritmija, ublažavanje simptoma i poboljšanje funkcije LV-a, iako treba uzeti u obzir njegove nuspojave. Radiofrekventna ablacija VES-a može poboljšati funkciju LV-a, smanjiti smrtnost i hospitalizacije zbog ZS-a u bolesnika s VES-om i HFrEF-om. Prema posljednjim ESC smjernicama, prepoznata je kao klasa IC preporuke ako je VES uzrok HFrEF-a (13), a ako je VES faktor pogoršavanja HFrEF-a, onda je klasa IIA preporuke. Učinkovitost ablacije je 75 – 90 % te prvenstveno ovisi o dostupnosti fokusa VES-a (izlazni putovi i fascikularni fokusi imaju najbolje rezultate u usporedbi s apeksom LV-a ili epikardijalnom pozicijom), broju fokusa, odnosno tipova VES-a (jedna naspram polimorfnom VES-u), te prisutnosti i opsega fibroze miokarda (LGE na magnetu). Na kraju, ablacija VES-a ima klasu IIA preporuke kod pacijenata kod kojih se ne postiže odgovarajuće biventrikulsko stimuliranje CRT-om zbog visokog opterećenja s VES-om.

2.4. Ablacija ventrikulske tahikardije

Prevenција ventrikulske tahikardije (VT) ključni je faktor u smanjenju rizika od aritmijske smrti kod pacijenata s HFrEF-om. Za pacijente s ishemijskom kardiomiopatijom i ICD-om, i kateterska ablacija i antiaritmici pokazali su smanjenje učestalosti ICD šokova u randomiziranim ispitivanjima. Ablacija se čini superiornom opcijom u usporedbi s eskalacijom antiaritmika kod pacijenata koji imaju recidive VT-a unatoč prethodnoj primjeni amiodarona. Ispitivanje SURVIVE-VT procijenilo je učinkovitost i sigurnost kateterske ablacije u usporedbi s antiaritmijom kao prvom opcijom liječenja za pacijente s ICD-om koji imaju recidive VT-a (14). Kateterska ablacija dovela je do smanjenja kompozitnoga krajnjeg ishoda kardiovaskularne smrti, odgovarajućeg ICD šoka, hospitalizacije zbog ZS-a ili teških komplikacija povezanih s liječenjem. Cilj PARTITA studije bio je odgovoriti može li ablacija VT-a pružiti bilo kakvu prognostičku korist pacijentima sa ZS-om koji već imaju ICD,

kao i ispravno vrijeme za takvu proceduru u ovoj populaciji. Pokazalo je da je u populaciji pacijenata s ishemijskom i neishemijskom dilatacijskom kardiomiopatijom, ablacija VT-a nakon prvog šoka bila povezana sa smanjenim rizikom od smrti ili pogoršanja hospitalizacije zbog ZS-a, uz niže stope smrtnosti i smanjenje ICD šokova što podupire stav ablacije VT-a nakon inicijalnog ICD šoka (15).

U PAUSE-SCD studiji istraživano je najbolje vrijeme kateterske ablacije kod pacijenata s HF-om koji još nemaju ICD. Populacija od 121 pacijenta s raznim slučajevima srčane insuficijencije, simptomatskim VT-om i indikacijom za implantaciju ICD-a randomizirana je (1 : 1) na ablaciju plus ICD naspram samo ICD. Provođenje rane kateterske ablacije u vrijeme implantacije ICD-a rezultiralo je značajnim smanjenjem kompozitnoga primarnog ishoda ponovne pojave VT-a, kardiovaskularne hospitalizacije ili smrti. Ovo smanjenje prvenstveno je uzrokovano smanjenjem potrebe za ICD terapijama (16).

2.5. Resinkronizacijska terapija/fiziološko stimuliranje

Kardiološka resinkronizacijska terapija (engl. *cardiac resynchronisation therapy*, CRT) predstavlja glavni nefarmakološki tretman u bolesnika koji imaju HFrEF i blok lijeve grane (BLG), osobito ako su u sinusnom ritmu (17). Sama FA nije kontraindikacija jer postoji mogućnost i regulacija ritma lijekovima i PVA-om, pa i regulacije frekvencije, ako ne drugačije, onda i ablacijom AV čvora. CRT se može razmatrati kao nadogradnja s konvencionalnog elektrostimulatora s jednom elektrodom u apeksu desnog ventrikula koji razviju HFrEF uslijed visokog stupnja ventrikulskog stimuliranja i posljedične desinhronizacije (18). Povoljni prognostički kriteriji koji obećavaju dobar odgovor su širina QRS-a, tipična LBBB morfologija, neishemijska etiologija i sinusni ritam bez puno VES-a. Osim izbora idealnog kandidata za CRT, postoje i tehnički proceduralni aspekti koje treba uzeti u obzir koji mogu utjecati na uspjeh ove terapije: anatomija grana koronarnog sinusa, pragovi stimulacije bilo kojeg fibroznog tkiva itd. Iz tog razloga, korištenje boljih slikovnih tehnika tijekom implantacije (primjerice, korištenjem nefluoroskopskih mapirajućih sustava) i različitih algoritama i modaliteta stimulacije (primjerice, s multipolarnom stimulacijom) može poboljšati ishod ove terapije. Kako bi se prevladala ograničenja CRT-a, fiziološka stimulacija (Hisova snopa ili područja lijeve grane) uspostavila se kao bolja alternativa za CRT u centrima izvrsnosti. Stimulacija Hisova snopa u studiji HOT-CRT rezultirala je poboljšanjem EFLV-a, ali je bio visoki postotak revizije (19). Stimulacija lijevog snopa (LBBP) ima bolju akutnu stopu uspjeha i nisku stopu komplikacija. Iako su smjernicama navedene kao alternativa CRT-u u slučaju neuspjeha, nerandomizirane kontrolirane studije pokazuju veću učinkovitost LBBP-a u vidu bolje elektromehaničke resinkronizacije, uži QRS, bo-

lji klinički i ehokardiografski odgovor te posebno višu stopu super-odgovora nego konvencionalni CRT kod pacijenata s LVEF-om $\leq 35\%$ i LBBB-om (20).

2.6. Ugradnja kardioverter defibrilatora

Kardioverter defibrilator (engl. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD) je uređaj koji je, uz farmakološku terapiju i CRT, najviše poboljšao prognozu bolesnika s HFrEF-om što se tiče kardiovaskularne smrtnosti (21). Iznenadna smrt u bolesnika s HFrEF-om najviše je uzrokovana ventrikulskim aritmijama, rjeđe bradikardijom i asistolijom, te se može pojaviti i u ranijim stadijima bolesti (primjerice, NYHA II) dok je bolesnik naizgled stabilan. Neki antiaritmijski lijekovi mogu smanjiti stopu ventrikulskih tahiaritmija i iznenadne smrti, ali ne smanjuju ukupnu smrtnost ili je mogu čak i povećati. Prema smjernicama ESC-a, u sekundarnoj prevenciji ICD je apsolutno indiciran kao klasa I, razina preporuke A, u bolesnika s HFrEF-om koji su preživjeli hemodinamski nestabilni VT ili VF, imaju očekivano trajanje života više od godinu dana, nemaju reverzibilni uzrok aritmija (primjerice, teška hipokalemija) te nisu unutar 48 sati od akutnog infarkta miokarda. U primarnoj prevenciji indiciran je u HFrEF bolesnika u NYHA II i III stadiju uz očekivano trajanje života više od 1 godine, EFLV $\leq 35\%$ te najmanje 3 mjeseca GDMT-a. Razina preporuke je klasa I za ishemijsku etiologiju, klasa IIa za neishemijsku etiologiju. U bolesnika u NYHA IV stadiju ima smisla staviti ICD samo ako postoji izlazna strategija poput CRT-a, transplantacije srca ili LVAD-a (9).

2.7. Revaskularizacija miokarda

Koronarna bolest srca jedan je od najčešćih uzroka HFrEF-a. Za takvo stanje često se koristi termin ishemijska kardiomiopatija (engl. *ischaemic cardiomyopathy*, ICM). Terapijski pristup u bolesnika s ICM-om temelji se na liječenju HFrEF-a s GDMT-om, liječenju koronarne bolesti srca i liječenju komorbiditeta (primjerice, aritmija, kronične bubrežne insuficijencije i sl.). Osnovni ciljevi terapije su smanjenje smrtnosti, hospitalizacija, smanjenje učestalosti komplikacija (infarkt, VT/VF), poboljšanje kvalitete života, ali mogu biti i lakše i brže mjerljivi poput poboljšanja funkcije LV-a. Uz GDMT za HFrEF, svi bolesnici moraju dobiti adekvatnu antiagregacijsku/antikoagulantnu terapiju i antilipemijsku terapiju s ciljem sprječavanja akutnog infarkta miokarda i prevencije progresije koronarne bolesti. Sama revaskularizacija miokarda, kirurška ili perkutana, ima potencijal poboljšati ishode u bolesnika s ICM-om, ali uvijek je pitanje odnosa rizika i benefita procedure što uvijek mora biti detaljno razmatrano. Kod HFrEF bolesnika možemo posumnjati na progresivnu koronarnu bolest te onda učiniti najčešće invazivnu koronarografiju ako imamo novonastalu anginu ili pogoršanje anginoznih tegoba, novonastale aritmije, pad u EFLV-a za 5 – 10 %, novonastalu zaduhu u naporu i induci-

bilnu ishemiju na testovima opterećenja (22).

Studija STICH koja je provedena u razdoblju od 2002. do 2007. uključila je bolesnike s HFrEF-om i koronarnom bolešću pogodnom za kiruršku revaskularizaciju. Primarni ishod bio je smrt iz bilo kojeg uzroka, a glavni sekundarni ishodi uključivali su smrt od kardiovaskularnih uzroka te kombinirani ishod smrti iz bilo kojeg uzroka ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka. Medijan trajanja praćenja, uključujući i trenutno produženo praćenje, bio je 9,8 godina. Smrt bilo kojeg uzroka (primarni ishod) zabilježen je kod 359 pacijenata (58,9 %) u skupini podvrgnutoj CABG-u i kod 398 pacijenata (66,1 %) u skupini liječenoj medikamentnom terapijom (16 % relativna redukcija rizika). Ukupno je 247 pacijenata (40,5 %) u CABG skupini i 297 pacijenata (49,3 %) u skupini medikamentne terapije umrlo od kardiovaskularnih uzroka (21 % relativna redukcija rizika). Smrt iz bilo kojeg uzroka ili hospitalizacija zbog kardiovaskularnih uzroka dogodila se kod 467 pacijenata (76,6 %) u CABG skupini i kod 524 pacijenta (87,0 %) u skupini medikamentozne terapije (28 % relativna redukcija rizika) (23). U prvoj godini praćenja povećana je smrtnost kirurških bolesnika što ukazuje na potrebu prepoznavanja bolesnika s visokim kirurškim rizikom (30-dnevna smrtnost procijenjena na više od 10 %) i razmatranja dugih opcija kod tih bolesnika poput perkutane koronarne intervencije (PCI), transplantacije srca ili nastavka GDMT-a. Kirurški rizik procjenjuje se na temelju validiranih skorova poput STS-a (engl. *Society of Thoracic Surgeons score*) ili EuroSCORE II, ali treba uzeti u obzir i elemente koji nisu prisutni u skorovima poput nutritivnog statusa, prisutnost drugih bolesti koje ograničavaju životni vijek (neizlječivi karcinom, uznapredovala bolest pluća), prisutnost odgovarajućih vaskularnih prenosnica za CABG i *targeta* (mjesto gdje bi se trebao zašiti *bypass*). Osim potencijalno visoke perioperativne smrtnosti kod HFrEF bolesnika, mogući su i drugi problemi vezani s kirurškom revaskularizacijom u ICM-u poput teških postoperativnih komplikacija (infekcije, zatajenje bubrega, produljena mehanička potpora, moždani udar), razvoja perikardijalnih i pleuralnih priraslica te anti-HLA protutijela nakon perioperativnih transfuzija krvi koje otežavaju ev. buduću transplantaciju srca, gubitka dragocjenog vremena kod bolesnika koji ne reagiraju na terapiju. Također, neuspjeh CABG-a može dodatno pogoršati srčanu funkciju i dovesti bolesnika u teže stanje nego preoperativno. U realnoj praksi samo manji broj bolesnika s ICM-om (oko 10 %) bude podvrgnut kirurškoj revaskularizaciji, a najveći razlozi odbijanja od kirurške revaskularizacije su procijenjen visoki perioperativni rizik, uznapredovala dob i komorbiditeti, fragilnost i nepogodna anatomija.

U bolesnika s visokim kirurškim rizikom, a koji nisu u NYHA IV stadiju zatajivanja srca, procjenjuje se mogućnost PCI-ja koja je kod takvih bolesnika gotovo uvijek povišenog rizika. Dobri kandidati su oni koji imaju tipične

anginozne tegobe i pogodnu anatomiju žila. U bolesnika s uznapredovalim zatajivanjem srca u NYHA III-IV stadiju apsolutno treba razmotriti transplantaciju srca ili LVAD. Zato je bitno odluku donijeti u timu koji će uključiti kardiologa kirurga, invazivnoga i neinvazivnoga kardiologa, a po potrebi i ostale specijaliste da bi se donijela najbolja odluka (9).

Relativno nedavno objavljeni rezultati REVIVED-BCIS2 studije koja je pratila učinak PCI-ja + OMT-a vs. samo OMT pokazala je neutralan učinak PCI-ja. Ukupno je uključeno 700 pacijenata, od kojih je 347 randomizirano na PCI, a 353 na optimalnu medicinsku terapiju (OMT). Medijan praćenja bio je 41 mjesec, randomizacija je započela još 2013., a studija je objavljena 2022. godine. Primarni ishod zabilježen je u 37,2 % skupine koja je primila PCI i u 38 % onih u skupini OMT. Nije bilo značajne razlike u promjeni EFLV-a u obje skupine i nakon 6 i nakon 12 mjeseci. Iako su upitnici o kvaliteti života favorizirali PCI nakon 6 i 12 mjeseci, taj je učinak bio smanjen nakon 24 mjeseca. Svakako je kompleksno odgovoriti zašto su rezultati studije neutralni za razliku od kirurške STICH studije koja je bila pozitivna. Odgovor leži u činjenici da je REVIVED-BCIS2 studija rađena uz suvremeniju HF terapiju, više od 30 % sudionika u obje skupine imalo je ICD ili CRT/D, bolesnici su bili prosječno 10 godina stariji, rjeđe su imali infarkt miokarda u anamnezi i gotovo 2/3 bolesnika bilo je bez anginoznih tegoba (24). S obzirom na izraziti napredak PCI-ja unazad 10 godina (bolja ciljuna edukacija interventnih kardiologa osobito za kronične okluzije i kalcificirane lezije te visoko rizične procedure, standardna rotablacija, koronarna litotripsija, funkcionalna dijagnostika – IFR/FFR, hemodinamska cirkulatorna potpora perkutanim uređajima poput Impelle) postavlja se pitanje gdje je danas mjesto PCI-ja u revaskularizaciji ICM-a. Sigurno je najvažnija dobra selekcija bolesnika da se uz što manji rizik postigne što kompletnija revaskularizacija te time postigne kratkoročna i dugoročna korist za bolesnika.

2.8. Aortna stenoza

Aortna stenoza predstavlja progresivno, kronično tlačno opterećenje LV klijetke koje dovodi do fibroze i apoptoze miocita, progresivnog remodeliranja LV-a s posljedičnom sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom. To rezultira složenom interakcijom između transvalvularnog protoka, srednjega gradijenta i EFLV-a. Od prve humane procedure koju je 2002. izveo Alain Cribier, transkateterska implantacija aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) postigla je impresivan napredak u smislu standardizacije zahvata i kliničke primjene, a njezine indikacije su proširene. Prema dosadašnjim smjernicama ESC-a, TAVI se preporučuje pacijentima s uskom aortnom stenozom starijima od 75 godina, neovisno o operativnom riziku te u bolesnika mlađih od 75 godina ako imaju visoki operativni

rizik (25). U najnovijim smjernicama iz 2025. ta granica je spuštena na 70 godina. U pacijenata sa smanjenim LVEF-om, njezina ograničena invazivnost i brži oporavak mogu predstavljati dodatnu prednost.

U kontekstu HFrEF-a mogu se razlikovati dva tipa teške aortne stenozе: 1. s visokim gradijentom (engl. *high gradient aortic stenosis*, HG-AS) i 2. s niskim gradijentom (engl. *low-flow low-gradient aortic stenosis*, LFLG-AS). HG-AS u kontekstu HFrEF-a uzrokovan je nesrazmjernim povećanjem naknadnog opterećenja što rezultira smanjenjem udarnog volumena i padom ejekcijske frakcije, unatoč očuvanoj kontraktilnoj rezervi. U takvim slučajevima rješavanje AS-a može dovesti do značajnog poboljšanja sistoličke funkcije lijeve klijetke i regresije hipertrofije mase LV-a. Očekivano, u jednoj jednocentričnoj petogodišnjoj analizi nije bilo značajnih razlika među pacijentima s HG-AS-om, podijeljenima prema početnom LVEF-u (očuvan vs. smanjen), čime je pokazano da TAVI kod pacijenata s HG-AS-om i HFrEF-om ima slične kliničke ishode kao i kod pacijenata s očuvanim LVEF-om (26).

S druge strane, LFLG-AS je obično povezan s nepovratnim oštećenjem miokarda uslijed opsežne fibroze miokarda, istodobne koronarne bolesti, fibrilacije atriya, mitralne i trikuspidne regurgitacije koje mogu pridonijeti stanju maloga minutnog volumena. U tim okolnostima, opseg koristi od zamjene zalistka treba pažljivo procijeniti za svakog pacijenta pojedinačno. Konzervativno liječenje ovih pacijenata povezano je sa stopom smrtnosti većom od 50 % u trogodišnjem praćenju, dok rana postoperativna smrtnost nakon kirurške zamjene aortnog zalistka (SAVR) doseže i do 20 % tako da se TAVI može smatrati optimalnom terapijskom opcijom (27). U studiji Studija True or Pseudo-severe Aortic Stenosis (TOPAS-TAVI) u takvih bolesnika TAVI je imao 3,8 % 30-dnevnu smrtnost što je manje od očekivanih 7,7 % prema STS riziku. Izostanak kontraktilne rezerve na početnome dobutaminskom stres eho pregledu nije predvidio kliničke ishode ni promjene u sistoličkoj funkciji LV-a (28). Ključno je preproceduralnim planiranjem i pažljivim odabirom proteze spriječiti čimbenike koji bi mogli dodatno narušiti LVEF poput paravalvularnog propuštanja (engl. *leak*), nesklada između pacijenta i zalistka te potrebe za trajnim elektrostimulatorom.

Kako se sigurnost TAVI zahvata značajno poboljšala, u trendu je proširenje indikacije na bolesnike s umjerenom aortnom stenozom i EFLV-om ≤ 50 %. Naime, dokazano je da i umjerena aortna stenoza (površina aortnog zalistka između 1,0 i 1,5 cm², vršna transvalvularna brzina od 2 do 4 m/s u mirovanju ili nakon dobutaminskog stres eha) kod pacijenata s LVEF-om ≤ 50 % nosi lošiju prognozu, odnosno da povećava smrtnost gotovo za 3 puta. TAVI je, za razliku od SAVR-a, bio povezana s poboljšanim preživljenjem (HR: 0,43; 95 % CI: 0,18 – 1,00; $p = 0,05$) (29).

2.9. Perkutana rekonstrukcija mitralnog zaliska rub-na-rub (engl. *Transcatheter edge-to-edge repair*, TEER)

Sekundarna (ili funkcionalna) mitralna regurgitacija (SMR) u HFrEF bolesnika nastaje kao posljedica sferičnog remodeliranja i povećanja lijeve klijetke (LV), što dovodi do povlačenja listića mitralnih kuspisa u sistoli prema apeksu i smanjene sile zatvaranja. Tako se stvara začarani krug gdje SMR povećava HFrEF, a HFrEF povećava MR. TEER procedura razvijena je kao perkutani ekvivalent kirurškog Alfieri šava, s ciljem liječenja simptomatskih pacijenata s teškom mitralnom regurgitacijom (MR) koji su nepogodni ili visoko rizični za kirurški zahvat (što je često kod HFrEF-a). Za uspjeh procedure iznimno je važna pravilna selekcija bolesnika na što su nam ukazali rezultati dvije studije. Studija COAPT pokazala je da je kod pacijenata s HFrEF-om i SMR-om, perkutana rekonstrukcija mitralnog zaliska (TEER) uz pomoć MitraClip uređaja poboljšala preživljenje u usporedbi sa samo OMT-om (HR: 0,62; 95 % CI: 0,47 – 0,82; $p < 0,001$), tijekom praćenja do tri godine (30).

Suprotno tome, studija MITRA-FR pokazala je neutralne rezultate u bolesnika liječenih TEER-om u usporedbi s OMT-om (31). Pacijenti u MITRA-FR studiji imali su izraženiju dilataciju i disfunkciju LV-a, ali manje izraženu mitralnu regurgitaciju, što sugerira da je ZS u velikoj mjeri bio posljedica bolesti LV-a, a ne same valvularne patologije. Na temelju ovih studija, uvedeni su pojmovi proporcionalne i disproporcionalne mitralne regurgitacije, kako bi se definirao odnos između disfunkcije LV-a i stupnja MR-a. Ipak, važno je za istaknuti da se studije nisu samo razlikovale u tipu bolesnika. Dok je u COAPT studiji početna medikamentna terapija morala biti optimizirana kako bi pacijent bio uključen, u MITRA-FR studiji to nije bio uvjet za sve pacijente, a terapija se mijenjala tijekom praćenja, što je možda prikrilo stvarni učinak TEER-a na ishode. Prema važećim smjernicama, TEER bi trebalo razmotriti (preporuka klase IIa, razina dokaza B) kod pažljivo odabranih pacijenata koji nisu kandidati za kirurški zahvat, a ispunjavaju ključne kriterije COAPT studije, jer imaju veću vjerojatnost pozitivnog odgovora. Parametri koji ukazuju na dobar odgovor su EFLV ≥ 20 %, dijametar LV na kraju dijastole ≤ 70 mL, očuvana funkcija desne klijetke (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE ≥ 15 mm), odsustvo jake trikuspidne regurgitacije, sistolički tlak u arteriji pulmonalis ≤ 70 mmHg, hemodinamska stabilnost bez inotropa i mehaničke cirkulatorne potpore. Daljnji uvidi očekuju se iz rezultata studije Reshape-HF2 koja koristi iste kriterije uključenja kao COAPT za težinu MR-a, ali srednje stroge kriterije između COAPT-a i MITRA-FR-a za disfunkciju LV-a, te iz studije MITRADVANCE čiji je cilj procijeniti apsolutne promjene u kvaliteti života pacijenata s uznapredovalim HFrEF-om, randomiziranih između MitraClip plus OMT vs. samo OMT.

Zaključak

Da bismo postigli najbolje rezultate u liječenju bolesnika sa ZS-om i HFrEF-om, važno je koristiti sve potencijalne farmakološke i nefarmakološke pristupe s ciljem smanjenja smrtnosti, hospitalizacija, povećanja funkcionalnog kapaciteta te poboljšanja kvalitete života. U farmakološkom pristupu postoje četiri osnovna stupa terapije koje treba primijeniti što ranije i titrirati što brže u svih bolesnika s HFrEF-om koji nemaju kontraindikacija, ali uz strogu kliničku kontrolu bolesnika da bi se izbjegle nuspojave lijekova. S druge strane, nefarmakološki pristupi – osobito oni koji uključuju invazivne procedure i primjenu medicinskih uređaja – često su slabije potkrijepljeni velikim kliničkim ispitivanjima te imaju nižu razinu preporuka. Stoga pristup svakom bolesniku mora biti individualiziran i temeljen na stručnoj procjeni i često timskoj odluci.

LITERATURA

1. Iacoviello M, Palazzuoli A, Gronda E. Recent advances in pharmacological treatment of heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2021 Nov;51(11):e13624. doi: 10.1111/eci.13624.
2. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G i sur. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
3. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J i sur. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
4. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD i sur. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
5. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W i sur. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013 Apr;165(4):575-582.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
6. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W i sur. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jul;18(7):786-95. doi: 10.1002/ejhf.473.
7. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J i sur. AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4. Epub 2020 Nov 13. Erratum in: *Lancet.* 2021 Nov 27;398(10315):1964. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02492-2.
8. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB i sur. IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-la-

- bel, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022 Dec 17;400(10369):2199-2209. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M i sur. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
 10. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2516-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306.
 11. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM i sur. Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193. Epub 2023 Nov 30. Erratum in: *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e167. doi: 10.1161/CIR.0000000000001207. Erratum in: *Circulation*. 2024 Feb 27;149(9):e936. doi: 10.1161/CIR.0000000000001218. Erratum in: *Circulation*. 2024 Jun 11;149(24):e1413. doi: 10.1161/CIR.0000000000001263.
 12. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L i sur. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
 13. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA i sur. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
 14. Arenal Á, Ávila P, Jiménez-Candil J, Tercedor L, Calvo D, Arribas F i sur. Substrate Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 19;79(15):1441-1453. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.050.
 15. Della Bella P, Baratto F, Vergara P, Bertocchi P, Santamaria M, Notarstefano P i sur. Does Timing of Ventricular Tachycardia Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter Defibrillator? Results From the Multicenter Randomized PARTITA Trial. *Circulation*. 2022 Jun 21;145(25):1829-1838. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059598.
 16. Tung R, Xue Y, Chen M, Jiang C, Shatz DY, Besser SA i sur. PAUSE-SCD Investigators. First-Line Catheter Ablation of Monomorphic Ventricular Tachycardia in Cardiomyopathy Concurrent With Defibrillator Implantation: The PAUSE-SCD Randomized Trial. *Circulation*. 2022 Jun 21;145(25):1839-1849. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060039.
 17. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L i sur. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49. doi: 10.1056/NEJMoa050496.
 18. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM i sur. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC): With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2022 Apr 5;24(4):699. doi: 10.1093/europace/euac023. Erratum for: *Europace*. 2022 Jan 4;24(1):71-164. doi: 10.1093/europace/euab232.
 19. Vijayaraman P, Pokharel P, Subzposh FA, Oren JW, Storm RH, Batul SA i sur. His-Purkinje Conduction System Pacing Optimized Trial of Cardiac Resynchronization Therapy vs Biventricular Pacing: HOT-CRT Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023 Dec;9(12):2628-2638. doi: 10.1016/j.jacep.2023.08.003.
 20. Cheng Y, Wang Z, Li Y, Qi J, Liu J. Left bundle branch pacing in heart failure patients with left bundle branch block: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022 Feb;45(2):212-218. doi: 10.1111/pace.14405.
 21. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, 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 Nov;12(11):1564-70. doi: 10.1093/europace/euq329.
 22. Tannu M, Nelson AJ, Rymer JA, Jones WS. Myocardial Revascularization in Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *J Card Fail*. 2024 Oct;30(10):1330-1342. doi: 10.1016/j.cardfail.2024.08.002.
 23. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA i sur. STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016 Apr 21;374(16):1511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1602001.

24. Perera D, Clayton T, O’Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M i sur. REVIVED-BCIS2 Investigators. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2022 Oct 13;387(15):1351-1360. doi: 10.1056/NEJMoa2206606.
25. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J i sur. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jun 1;43(21):2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac051.
26. Puls M, Korte KP, Bleckmann A, Huenlich M, Danner BC, Schoendube F i sur. Long-term outcomes after TAVI in patients with different types of aortic stenosis: the conundrum of low flow, low gradient and low ejection fraction. *EuroIntervention*. 2017 Jun 20;13(3):286-293. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00801.
27. Lauten A, Figulla HR, Möllmann H, Holzhey D, Kötting J, Beckmann A i sur. GARY Executive Board. TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention*. 2014 Nov;10(7):850-9. doi: 10.4244/EIJV10I7A145.
28. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC i sur. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 27;71(12):1297-1308. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.054.
29. Jean G, Van Mieghem NM, Gegenava T, van Gils L, Bernard J, Geleijnse ML i sur. Moderate Aortic Stenosis in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 8;77(22):2796-2803. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.014.
30. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM i sur. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
31. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N i sur. MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2297-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
32. Anker SD, Friede T, von Bardeleben RS, Butler J, Fatima K, Diek M i sur. Randomized investigation of the MitraClip device in heart failure: Design and rationale of the RESHAPE-HF2 trial design. *Eur J Heart Fail*. 2024 Apr;26(4):984-993. doi: 10.1002/ejhf.3247.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Matias Trbušić, dr. med.
Klinika za bolesti srca i krvnih žila,
KBC Sestre milosrdnice
Vinogradska 29, 10 000 Zagreb
e-mail: matias.trbusic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

13. srpnja 2025./July 13, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

17. srpnja 2025./July 17, 2025

