

Kardiológia v roku 2017

Srdcové zlyhávajúce

Lars H. Lund^{1,2*}, Lars Køber³, Karl Swedberg^{4,5} a Frank Ruschitzka⁶

¹FoU Tema Hjärta Kärl, Norrbacka, S1: 02, 17176 Štokholm, Švédsko; ²Department of Medicine, Karolinska Institutet, Heart and Vascular Theme, Karolinska University Hospital, Stockholm, 171776 Štokholm, Švédsko; ³Department of Cardiology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Kodaň, Dánsko; ⁴Department of Molecular and Clinical Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, 405 30 Göteborg, Švédsko; ⁵National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londýn, SW7 2A, Spojené Kráľovstvo; a ⁶University Heart Centre Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Švajčiarsko

Predhovor

Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre srdcové zlyhávajúce (SZ) z roku 2016 postavili do popredia nové usmernenia pre manažment SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF; EF < 40 %); zaviedli nový pojem: SZ s intermediárnou (mid-range, SZmrEF) EF pre oblasť dovtedy označovanú ako „sivá zóna“, ktorá zodpovedá EF 40 – 49 %; zdôraznili pretrvávajúce nedostatky intervencií na základe dôkazov pri SZmrEF a SZ so zachovanou EF (SZzEF; EF ≥ 50 %); a zaviedli koncept včasnej intervencie pri akútnom SZ (ASZ). V texte sumarizujeme údaje od jesene 2016 do jesene 2017, ktoré analyzujú implementáciu a využívanie existujúcej liečby pri SZrEF s dokázanou prospešnosťou; ďalšie štúdie pri SZrEF s neutrálnymi výsledkami, no s ich podrobnou charakteristikou, ako aj potenciálnu účinnosť liečby pri SZmrEF; ďalšie štúdie pri ASZ, ktoré priniesli sklamanie; a napokon rastúci počet dôkazov pre prospešnosť liečby pridružených ochorení.

Liečba srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory: implementácia a optimálne využitie existujúcej terapie

Medikamentózna liečba

V priebehu ostatných 30 rokov sme sa stali svedkami pozoruhodnej série úspešných randomizovaných štúdií pri

SZrEF. Do klinickej praxe priniesli početné intervencie, ktoré zmierňujú symptómy, zlepšujú kvalitu života a redukujú potrebu hospitalizácie pre SZ alebo mortalitu (1, 2). Úspešnosť dokonca aj rozsiahlych štúdií zameraných na osud pacientov často závisí od malého množstva príhod a tradične sa definuje pomocou štatistických hodnôt *P*. Nedávno sa však zaviedol nový ukazovateľ robustnosti (respektíve fragility) výsledkov klinického skúšania. Index fragility (*fragility index*, FI) opisuje počet tzv. nonpríhod (*non-events*), ktoré by sa museli stať príhodami, aby bolo možné hodnotiť výsledok štúdie ako nevýznamný. Označuje teda počet pacientov, ktorý je potrebný na to, aby sa výsledok štúdie zmenil zo štatisticky významného na nevýznamný. V pokorujúcej analýze 25 randomizovaných kontrolovaných štúdií (RKŠ) s mediánom počtu účastníkov 2 331 a primárnych príhod 688, predstavoval medián FI 26 a v tretine štúdií bol dokonca nižší než 10 (3), čo naznačuje, že tieto štúdie by mohli byť menej robustné, než za aké ich bežne považujeme.

Odhliadnuc od týchto údajov, väčšie obavy vyvoláva fakt, že v skutočnom svete sa optimálne nevyužíva existujúca liečba. Ukazuje sa, že inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI)/blokátory angiotenzínového receptora (ARB) a betablokátory sa aj v reálnej klinickej praxi síce používajú u 80 – 90 % pacientov so SZrEF, dávkovanie je však suboptimálne. To sa spája s vyššou mortalitou a vyšším počtom hospitalizácií pre SZ (4). Čerstvé údaje z dlhodobého registra SZ ESC (HF Long-Term Registry) z vybraných

Prišlo do redakcie 28. novembra 2017; revidované 12. decembra 2017; redakčné rozhodnutie 14. decembra 2017; akceptované 18. decembra 2017
Publikované so súhlasom Európskej kardiologickej spoločnosti. Všetky práva vyhradené. ©Autor(i) 2018. Pre povolenie pošlite, prosím, e-mail: journals@permissions@oup.com

Originál článku: Lars H. Lund, Lars Køber, Karl Swedberg a Frank Ruschitzka. The year 2017 in cardiology: heart failure. European Heart Journal 2018;0:1–8, doi:10.1093/eurheartj/ehx782. With permission for published figures in article. Za správnosť prekladu zodpovedá Milan Luknár.

európskych pracovísk naznačujú, že antagonisty mineralokortikoidového receptora (MRA) sa využívajú len u dvoch tretín pacientov so SZrEF (5, 6) a v neselektívnom švédskom registri SZ (Swedish HF Registry) sa podávali u menej než jednej tretiny (7). Pri SZ sa bežne vyskytuje chronická choroba obličiek a hyperkalémia (8). Dôvodom pre nedostatočné používanie MRA by mohla byť hyperkalémia a zhoršenie renálnych funkcií alebo obavy z ich rizika (9). S použitím novších liekov, ako sú ivabradín a sakubitrilvalsartan, môže lekár otáľať v dôsledku zotrvačnosti, napriek tomu, že tieto lieky dokázali priaznivý vplyv bez zretela na trvanie SZ (10) a už veľmi včasne po iniciácii (11).

Ako je možné zlepšiť náležité využívanie liekov? Jednu z atraktívnych stratégií predstavuje monitorovanie. Intenzifikovaný manažment pomocou domácich návštev a štruktúrovanej telefonickkej podpory však neznižil výskyt opakovaných hospitalizácií, mortalitu ani náklady (12). Vo veľkej a netrpezlivo očakávanej štúdii Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure (GUIDE-IT) stratégia zameraná na cieľovú hodnotu NT-proBNP < 1000 ng/l v porovnaní s bežnou starostlivosťou neznižila výskyt kardiovaskulárneho (KV) úmrtia alebo prvej hospitalizácie pre SZ či celkového počtu takýchto hospitalizácií a dokonca ani samotné hodnoty NT-proBNP (13). V štúdii Remote Management of Heart Failure Using Implantable Electronic Devices (REM-HF) vzdialené monitorovanie pomocou implantovateľných prístrojov nezlepšilo výsledky (14). Algoritmus HeartLogic, využívajúci údaje z implantovateľných prístrojov v štúdii MultiSENSE, síce predikoval dekompenzáciu SZ (15), no zlepšenie klinických výsledkov sa ešte musí dokázať.

Ďalšia stratégia sa týka zdokonalenia organizácie a otázok prioritného poskytovania zdravotnej starostlivosti. Použitie prístrojov je vysoko variabilné, no celkovo nedostatočné (7). Napriek tomu, že efekt kardioresynchronizačnej liečby (CRT) nemusí byť ovplyvnený komorbiditami (16), zdá sa, že staršie osoby a pacienti s pridruženými ochoreniami sa na CRT neoprávnene indikujú s nižšou prioritou. Ukazuje sa, že vo Švédsku je absencia použitia prístrojov skôr dôsledkom zlej dostupnosti kardiologického špecialistu než klinických premenných (17). V medzinárodnom registri QUALIFY sa s lepšími výsledkami spájala adherencia k odporúčaniam (18). Veľká švédská štúdia ukázala, že zaradenie do neselektívneho, no dobrovoľného registra Swedish Heart Failure Registry súviselo s redukciami rizika úmrtia o 35 % oproti osobám, ktoré do registra zaradené neboli. Najpravdepodobnejším vysvetľujúcim faktorom bolo použitie KV farmakoterapie a farmakoterapie SZ u pacientov zaradených do registra (19).

Prístroje na manažment srdcového rytmu

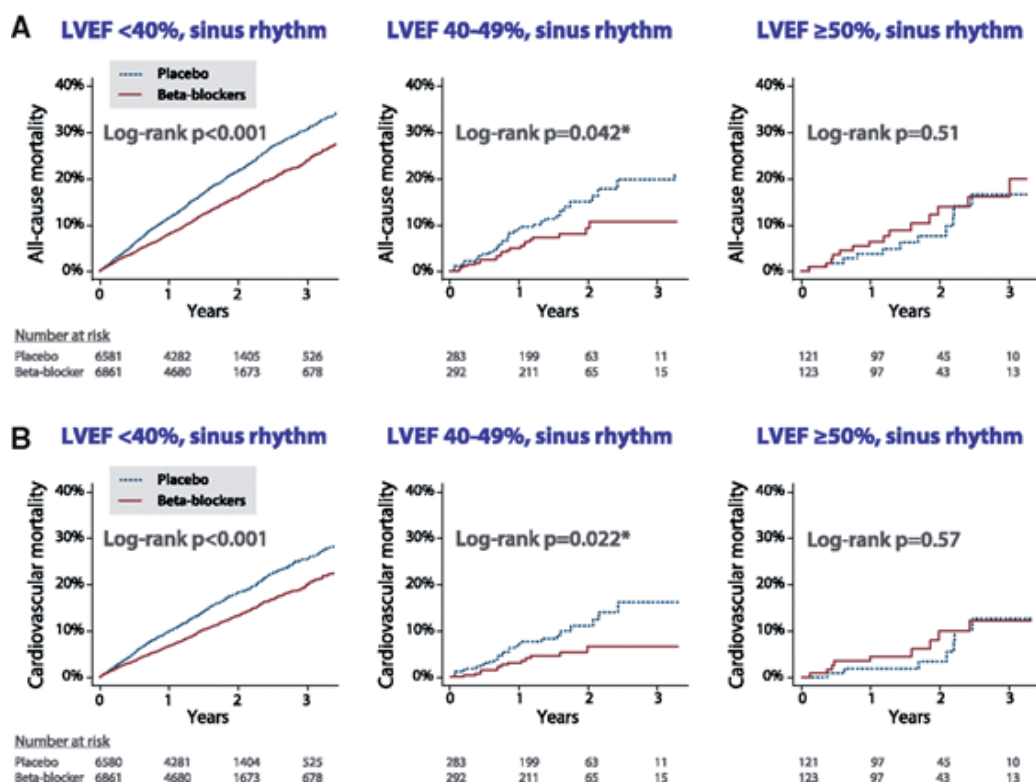
Implantovateľné kardiovertery-defibrilátory (ICD) a CRT prístroje vo viacerých randomizovaných štúdiách zlepšili osud vybraných pacientov so SZrEF. Napriek týmto nedávnym úspechom významný počet pacientov, ktorým sa implantujú ICD

alebo CRT prístroje, z nich nezíska prospech, čo poukazuje na potrebu zdokonaliť selekciu pacientov. Medzi najvýznamnejšie nezávislé prediktory responzivity na CRT patria dlhšie trvanie komplexu QRS, morfológia blokády ľavého ramienka a nižšia EF LK (20, 21). V štúdii RESPOND-CRT sa nonresponzivita redukovala pomocou optimalizácie átrio-ventrikulárneho (AV) a ventrikulo-ventrikulárneho (VV) intervalu na základe echokardiografie (22). Responzivitu na CRT by mohlo zvýšiť využitie multimodálnych kardiologických zobrazovacích stratégií na lokalizácie elektród a snáď aj výlučná ľavokomorová stimulácia (23 – 25). Vzhľadom na množstvo faktorov, ktoré sa podieľajú na odpovedi na CRT a jej výsledkoch, však ostáva predikcia reakcie na CRT iluzórna a budúce štúdie by mali zohľadňovať potenciál prístupov založených na zhodnotení viacerých ukazovateľov pochádzajúcich z veľkých súborov pacientov (26, 27).

Smernice ESC z roku 2016 odporúčajú implantáciu ICD v primárnej prevencii pri ischemickej aj neischemickej kardiomyopatii (1). Tento prístup spochybnila štúdia DANISH (28), v ktorej primárna prevencia pomocou ICD pri neischemickej kardiomyopatii redukovala výskyt náhlej kardiálnej smrti, nie však úmrtia zo všetkých príčin. Podľa sekundárnej analýzy súvislosti medzi ICD a prežívaním slabla s vekom a hraničná hodnota veku pre najvyšší prínos vzhľadom na prežívanie populácie ako celku bola podľa štúdie 70 rokov (29). Okrem toho sa ukazuje, že neadekvátna liečba pomocou ICD je pravdepodobnejšia u pacientov so závažnejším SZ (30). Súčasne však v uplynulom roku niekoľko metaanalýz poukázalo na výraznú redukcii výskytu náhlej smrti aj celkovej mortality (31 – 34). Pacienti zahrnutí do týchto metaanalýz mohli mať menej účinnú medikamentóznú liečbu než súčasní pacienti. Aj rozsiahla analýza 12 klinických štúdií naznačila, že výskyt náhlej smrti v priebehu času poklesol (**obrázok 1**) (35), čo by mohlo byť v súlade s potenciálne nižším benefitom primárnej prevencie pomocou ICD u pacientov so súčasnou liečbou. Priaznivý vplyv sa okrem toho môže podstatne odlišovať v závislosti napríklad od veku (28) a súčasnej aplikácie CRT. V niekoľkých nedávnych štúdiách sa použili multivariačné predikčné modely s cieľom bližšie diferencovať predikciu rizika náhlej smrti a prospešnosti ICD (36 – 38).

Srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou

Ostáva kontroverzné, či SZrEF predstavuje variant SZrEF, samostatnú entitu alebo iba dôsledok starnutia a pridružených ochorení. Spája sa s nižším KV rizikom než SZrEF, no je neoddiskutovateľné, že v reálnej praxi má rovnakú celkovú mortalitu ako SZrEF a jeho prevalencia stúpa rýchlejšie (1). Uskutočnené štúdie s ACEI, ARB a nitrátmi priniesli sklamanie (1). V nedávnej štúdii EDIFY ivabradín nezlepšil výsledok šesťminútového testu chôdzou, NT-proBNP ani E/e' (39). V štúdii Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT)



Obrázok 2 Mortalita zo všetkých príčin (A) a kardiovaskulárna mortalita (B) u pacientov so sínusovým rytmom a srdcovým zlyhávaním s rôznymi kategóriami ejekčnej frakcie liečených betablokátormi vs. placebo. Z analýzy dvojito zaslepených randomizovaných štúdií na úrovni jednotlivého pacienta (58)

bol spironolaktón v celkovom rozsahu neúčinný (40), no regionálne analýzy naznačili potenciálny efekt v Severnej a Južnej Amerike (41). Čo je snáď ešte významnejšie, vo vopred špecifikovanej vrstve pacientov, ktorí boli zaradení na základe hodnôt NT-proBNP zodpovedajúcich potvrdenému SZ, bol spironolaktón účinný (42). Je zaujímavé, že v štúdiách TOPCAT aj I-PRESERVE bola liečba efektívnejšia u pacientov s nižšími koncentraciami nátriuretických peptidov (43 – 45). Keď teda riešime problém dizajnovania štúdie pri SZzEF v zmysle zabezpečenia prítomnosti SZ u pacientov a zvýšenia počtu príhod v dôsledku SZ tak, že vyžadujeme zvýšené hodnoty NP, musíme si uvedomiť, že tento syndróm môže byť s prílišným nárastom hodnoty NP menej prístupný intervencii. V súčasnosti sa pripravuje prehodnotenie MRA vo veľkej pragmatickej štúdií, do ktorej budú zaradení pacienti so SZzEF aj SZmrEF (46).

Srdcové zlyhávanie s intermediárnou ejekčnou frakciou

Odporúčania ESC z roku 2016 ESC zaviedli nový pojem srdcového zlyhávania s intermediárnou ejekčnou frakciou

(mid-range ejection fraction – SZmrEF), ktorý zodpovedá EF 40 až 49 %, dovtedy označovanej ako „sivá zóna“ (1). Samotná EF však nie je ideálnym markerom na klasifikáciu SZ, navyše EF sa môže v priebehu času a s liečbou meniť (47). Nedávna štúdia naznačila, že 17 – 34 % pacientov so SZrEF alebo SZmrEF sa zlepši na vyššiu kategóriu EF. Toto zlepšenie sa vyskytovalo, v súlade s očakávaním, častejšie v absencii ischemickej choroby srdca (48). Bližšie spresniť charakteristiku SZ môžu iné modality, napríklad globálny longitudinálny strain (49, 50), no ich dopad na rutinnú klinickú prax je ešte potrebné ozrejmiť. Vzhľadom na rôznorodosť SZ a problémy s jeho opisom, osobitne SZ so zachovanou EF, by charakterizáciu a klasifikáciu SZ mohli zdokonaľiť multimarkerové personalizované prístupy k SZ, ako je to v onkológii (27, 51).

EF je však naďalej najčastejšie používaným klasifikačným kritériom. Faktom ostáva, že EF 40 – 49 % síce nie je normálna, no nemáme k dispozícii liečbu založenú na dôkazoch. Táto skupina, ktorá tvorí viac než 20 % pacientov so SZ (52, 53), si vyžaduje ďalšie skúmanie (1). Rozsiahle výskumy z uplynulého roka poukazujú na to, že SZmrEF síce môže byť „intermediárne“ z hľadiska niektorých charakteristík (54 – 57), pripomína však SZrEF vzhľadom na vek, prevahu

mužského pohlavia, vyššiu prevalenciu ischemickej choroby srdca (48) a výraznejší prognostický vplyv chronického ochorenia obličiek (52). Nedávne štúdie tiež naznačujú, že pri SZmrEF môže byť účinná štandardná liečba SZ. V metaanalýze RKŠ na úrovni jednotlivého pacienta betablokátory neboli účinné pri fibrilácii predsiení (FP), no v prípade sínusového rytmu redukovali výskyt celkovej a KV mortality pri SZrEF a SZmrEF, nie však pri SZzEF (**obrázok 2**) (58). Podobne aj v dodatočnej (*posthoc*) analýze zo štúdie Candesartan in Heart failure – Assessment of moRtality and Morbidity (CHARM) kandesartan znížil výskyt zloženého ukazovateľa KV úmrtia a hospitalizácie pri SZrEF (pričom 57 % pacientov súčasne užívalo ACEI) a SZmrEF (27 % ACEI), nie však pri SZzEF (16 % ACEI) (59). V súčasnosti sa síce lieky odporúčajú pri SZrEF v prípade SZmrEF neodporúčajú, uvedené údaje však naznačujú, že by mohli byť účinné a túto hypotézu by mali otestovať nové pragmatické štúdie (46).

Pridružené ochorenia

Inhibítory SGLT2 pri diabete znižujú HbA1c len mierne. Empagliflozín však v štúdii EMPA-REG (výskyt SZ pri vstupe 10 %) redukoval hospitalizácie pre SZ o 35 % (60) a kanagliflozín v štúdii CANVAS (SZ pri vstupe 14 %), redukoval hospitalizácie pre SZ o 33 % (61). Tieto výsledky spôsobili výrazný nárast záujmu o SGLT2 a tiež inhibíciu SGLT2/1 pri SZ (62, 63). V súčasnosti prebieha niekoľko výskumných programov (64) s cieľom zistiť, či inhibítory SGLT2/1 v kombinácii s diuretikami môžu zlepšiť výsledky pri prevalentnom SZ – SZrEF, SZmrEF alebo SZzEF, a to s diabetom či bez neho.

Čerstvé údaje z reálnej klinickej praxe naznačujú, že FP je pri SZ častejšia, než sa predpokladalo. V jednej z všeobecniteľnej štúdií sa pri SZrEF vyskytovala v 53 %, pri SZmrEF v 60 % a SZzEF v 63 % (54). V štúdii CASTLE-AF sa ukázalo, že katéetrová ablácia u pacientov so SZrEF (EF < 35 %) a paroxysmálnou alebo perzistujúcou FP znižuje výskyt kombinovaného ukazovateľa hospitalizácií pre SZ a celkovej mortality (65), tieto výsledky však zatiaľ neboli publikované. V štúdii RACE 3 u pacientov so SZ a perzistujúcou FP, ktorí podstupovali elektrickú kardioverziu, mala konkomitantná stratégia kardiálnej rehabilitácie, statínov, ACEI alebo ARB a tiež MRA za následok udržanie sa sínusového rytmu po jednom roku u 75 % pacientov v porovnaní 63 % v skupine s bežnou starostlivosťou (66).

Nedostatok železa postihuje až polovicu pacientov s SZrEF, a to bez ohľadu na prítomnosť anémie (67). Nedávne štúdie na zvieratách ukazujú, že nedostatok železa sprostredkuje poruchu mitochondriálnej respirácie v kardiomyocytoch a narušenie adaptácie na nárast pracovného zaťaženia (68). Intravenózna substitúcia železa má za následok významné zlepšenie výsledku šesťminútového testu chôdzou a kvality života a ako naznačuje metaanalýza, redukuje aj potrebu

hospitalizácie pre SZ (69). Perorálne podávanie železa by bolo atraktívnejšie než intravenózne, no jeho biologická dostupnosť je v tomto prípade nízka. Veľká štúdia IRONOUT-HF ukázala, že perorálne železo nezlepšuje vrcholovú spotrebu kyslíka (pVO_2), šesťminútový test chôdzou, skóre KCCQ ani hodnoty NT-proBNP (70).

Akútne srdcové zlyhávanie

Na základe konceptu akútneho koronárneho syndrómu „time is muscle“ (čas je sval) (1) by iniciálny klinický obraz akútne dekompenzovaného SZ mohol zodpovedať perióde významnej vulnerability myokardu (71). V takomto prípade sa ako terapeutický cieľ v zmysle redukcie napätia srdcovej stený a myokardiálneho poškodenia a v konečnom dôsledku zlepšenia dlhodobej prognózy u pacientov s ASZ ponúka včasná intervencia pomocou intravenózneho vazodilatancia (71).

V štúdii TRUE-ASZ, randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami, zameranej na klinické príhody („event-driven“ štúdia), však ularitid podávaný v čase s mediánom šesťhodín po vstupnom vyšetrení nezlepšil zložený ukazovateľ klinického priebehu do 48 hodín a 15-mesačnej KV mortality (72). Podobne ani včasné podanie serelaxínu v štúdii RELAX-ASZ2 nezlepšilo zložený ukazovateľ zhoršenia SZ po piatich dňoch alebo KV úmrtia do šesť mesiacov (73). Je zaujímavé, že podľa observačnej štúdie by liečba intravenóznymi slučkovými diuretikami do jednej hodiny od príchodu na pohotovostné oddelenie mohla byť spojená s nižšou nemocničnou mortalitou (74). Observačný charakter tejto štúdie však zabraňuje vyvodu akýchkoľvek záverov týkajúcich sa optimálneho načasovania intervencií pri ASZ.

V štúdii BLAST-AHF upravený ligand receptora typu 1 pre angiotenzín II priaznivo neovplyvnil dýchavicu, zhoršenie SZ ani dĺžku hospitalizácie (75). Iný koncept predstavuje včasná inhibícia aldosterónu, no v štúdii ATHENA-HF 100 mg spironolaktónu v porovnaní s placebom neznížili hodnoty nátriuretických peptidov ani nezlepšili klinické ukazovatele (76). Ku koncu roka 2017 teda početné intervenčné stratégie pri ASZ zlyhali, vrátane kontinuálnej infúzie diuretík, vazodilatancií a inotropík.

Pokročilé srdcové zlyhávanie

U pacientov so závažnými refraktérnymi symptómami napriek optimálnemu medikamentóznemu manažmentu sú kvalita života aj prognóza žalostné. Ostávajúce možnosti liečby predstavujú transplantácia srdca (HTx), dlhodobé mechanické podpory obehu (MCS) a paliácia. Po 30 rokoch pozoruhodného úspechu farmakoterapeutických štúdií pri SZrEF (1, 2) je potrebné zdôrazniť, že v roku 2017 si pripomíname 50 rokov

od prvej HTx, vykonanej v roku 1967. Zavedenie HTx ako terapeutickej možnosti vytvorilo podmienky špecializovaným centráam SZ a výskumným programom, ktoré nám následne priniesli pokroky vo farmakoterapii SZ.

Podobne aj implantovateľné podporné systémy ľavej komory (*left ventricular assist devices*, LVAD) boli zavedené už v 60. rokoch 20. storočia. Výsledky HTx (77) a LVAD, či už v zmysle premostenia k transplantácii alebo destinačnej liečby (78), sa v ostatných rokoch v celosvetovom rozsahu zlepšili. HTx sa však spája s komplikáciami a štúdie naznačujú, že imunosupresia by mala byť viac individualizovaná (79). Počet výkonov HTx stagnuje (77) a využitie LVAD stúpa len mierne (78). Napriek pozoruhodnému ovplyvneniu mortality sú LVAD stále limitované komplikáciami. Zdá sa, že moderné malé centrifugálne LVAD s kontinuálnym prietokom sice znižujú riziko trombózy v prístroji (80), no obavy z cievnej mozgovej príhody, krvácania, zlyhania pravej komory a infekcie v mieste zavedenia externého napájacieho kábla pretrvávajú.

V štúdiu PAL-HF preukázala interdisciplinárna paliatívna starostlivosť priaznivý vplyv v zmysle kvality života, anxiety, depresie a spirituálneho blaha v porovnaní s bežnou starostlivosťou (**obrázok 3**) (81). Stále viac sa uznáva, že nedostatok darcovských orgánov a trvajúce vysoké náklady a komplikácie MCS si vyžadujú mimoriadne starostlivú selekciu, pri ktorej sa zvažujú indikácie a prospešnosť rovnako ako kontraindikácie a riziká.

Nové intervenčné stratégie

Napriek tomu, že sa potrebujeme sústrediť najmä na optimálne využitie existujúcej liečby, SZ ostáva chronickým, nevyliciteľným, vo všeobecnosti ireverzibilným a stále invalidizujúcim syndrómom a inovatívne výskumné prístupy sú stále atraktívne. Nový aktivátor myozínu, ktorý zlepšuje narušenú kontraktilitu, omekatívne mekarbil, sa skúmal v štúdiu fázy II COSMIC-HF (82). Titrácia na základe farmakokinetiky mala za následok zlepšenie funkcie srdca a pokles NT-proBNP (82). V súčasnosti prebieha štúdia fázy III. Terapia kmeňovými bunkami sa všeobecne ukázala sklamaním, no v skúšaníach REGENERATE-IHD a CHART-1 intramyokardiálna injekcia autológnych buniek odovodených z kostnej drene pri ischemickej kardiomyopatii sa ukázala bezpečná a zlepšila EF, funkčnú triedu podľa New York Heart Association (NYHA), NT-proBNP a koncovosystolický a koncovodiastolický objem LK (83 – 85). Nové rádiokarbónové (^{14}C) metódy umožňujú hodnotenie dynamiky metabolického obratu myocytov a mohli by predstavovať budúce východisko regeneratívnych stratégií (86). Pracovná skupina ESC pre kmeňové bunky pri infarkte myokardu a SZ (87) a globálne pozičné vyhlásenie o kardio-vaskulárnej regeneratívnej medicíne (88) prinášajú výzvy pre oblasť kmeňových buniek. Za nevyhnutné zložky budúceho úspechu označujú štandardizáciu animálnych modelov, klinic-

ké skúšania a regulačné procesy. Sľubnú metódu so širokým spektrom aplikácií predstavuje úprava génov zameraná na združené pravidelne rozmiestnené krátke palindromické repetície (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, CRISPR). Použila sa napríklad na úpravu génov, ktoré zapríčiňujú hypertrofickú kardiomyopatiu v ľudských embryách (89).

Záver

Uplynul ďalší rok, ktorý priniesol množstvo nových štúdií obsahujúcich informácie o SZ. Žiadna z nich však v súčasnosti nezmení každodennú prax. Najväčšou výzvou pre lekára v klinickej praxi je zabezpečiť, aby vhodní pacienti so SZrEF dostali starostlivosť, ktorú odporúčajú smernice. Veľkou výzvou pre komunitu SZ zasa ostáva vyvinúť účinné intervencie pri SZrEF a ASZ.

Konflikty záujmov: L.H.L. priznáva granty alebo honoráre od spoločností Novartis, AstraZeneca, ViforPharma, Bayer, Sanofi, Relypsa, Amgen. L.K. priznáva granty a iné od spoločností Novartis, granty a iné od spoločnosti AstraZeneca, okrem uvedenej práce. F.R. priznáva granty honoráre od SJM, honoráre od Servier, honoráre Zoll, honoráre od AstraZeneca, honoráre od Sanofi, honoráre od Cardiorientis, granty a honoráre od Novartis, honoráre od Amgen, honoráre od BMS, honoráre od Pfizer, honoráre od Fresenius, honoráre od Vifor, honoráre od Roche, honoráre od Bayer, honoráre od Abbott, okrem predloženej práce. K.S. dostal honoráre od Amgen, Astrazeneca, Novartis, Servier a Vifor Pharma.

Literatúra

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;18:891–975.
2. McMurray JJ. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015;36:3467–3470.
3. Docherty KF, Campbell RT, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJV. How robust are clinical trials in heart failure? *Eur Heart J* 2017;38:338–345.
4. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Hillege HL, Lang CC, Ter Maaten JM, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zanad F, Metra M, Zwinderman AH. Determinants and clinical

- outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017;38:1883–1890.
5. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1242–1245.
 6. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavolunienė A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613–625.
 7. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlstrom U, Edner M, Lund LH. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003–2012. *Eur J Heart Fail* 2016;18:503–511.
 8. Aldahl M, Jensen A-SC, Davidsen L, Eriksen MA, Møller Hansen S, Nielsen BJ, Krogager ML, Køber L, Torp-Pedersen C, Søgaard P. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2017;38:2890–2896.
 9. Ferreira JP, Rossignol P, Machu JL, Sharma A, Girerd N, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Hillege HL, Lang CC, Ter Maaten J, Metra M, Ng L, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Voors A, Zannad F. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1284–1293.
 10. Bohm M, Komajda M, Borer JS, Ford I, Maack C, Tavazzi L, Moyné A, Swedberg K; SHIFT Investigators. Duration of chronic heart failure affects outcomes with preserved effects of heart rate reduction with ivabradine: findings from SHIFT. *Eur J Heart Fail*; doi:10.1002/ehf.1021. Published online ahead of print 12 October 2017.
 11. Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Shi V, Lefkowitz M, Starling R, Teerlink J, McMurray JJV, Solomon SD; PARADIGM-HF Investigators. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:241–248.
 12. Scuffham PA, Ball J, Horowitz JD, Wong C, Newton PJ, Macdonald P, McVeigh J, Rischbieth A, Emanuele N, Carrington MJ, Reid CM, Chan YK, Stewart S; WHICH? II Trial Investigators. Standard vs. intensified management of heart failure to reduce healthcare costs: results of a multicentre, randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2017;38:2340–2348.
 13. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713–720.
 14. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017;38:2352–2360.
 15. Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, Smith AL, Molon G, Capucci A, An Q, Averina V, Stolen CM, Thakur PH, Thompson JA, Wariar R, Zhang Y, Singh JP. A multisensor algorithm predicts heart failure events in patients with implanted devices: results from the MultiSENSE Study. *JACC Heart Fail* 2017;5:216–225.
 16. Zeitler EP, Friedman DJ, Daubert JP, Al-Khatib SM, Solomon SD, Biton Y, McNitt S, Zareba W, Moss AJ, Kutyla V. Multiple comorbidities and response to cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2369–2379.
 17. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, Stahlberg M, Dahlstrom U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1270–1279.
 18. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1414–1423.
 19. Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, Henriksson KM, Jonsson Å, Jernberg T, Dahlström U. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality—a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2017.
 20. van der Bijl P, Khidir M, Leung M, Mertens B, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Impact of QRS complex duration and morphology on left ventricular reverse remodelling and left ventricular function improvement after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1145–1151.
 21. Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert JC, Tang ASL, Young JB, Sherfese L, Hudnall JH, Fagan DH, Cleland JG. Predictors of short-term clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1056–1063.
 22. Brugada J, Delnoy PP, Brachmann J, Reynolds D, Padeletti L, Noelker G, Kantipudi C, Rubin Lopez JM, Dichtl W, Borri-Brunetto A, Verhees L, Ritter P, Singh JP; RESPOND CRT Investigators. Contractility sensor-guided optimization of cardiac resynchronization therapy: results from the RESPOND-CRT trial. *Eur Heart J* 2017;38:730–738.
 23. Bertini M, Mele D, Malagu M, Fiorencis A, Toselli T, Casadei F, Cannizzaro T, Fragale C, Fucili A, Campagnolo E, Benea G, Ferrari R. Cardiac resynchronization therapy guided by multimodality cardiac imaging. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1375–1382.
 24. Sommer A, Kronborg MB, Norgaard BL, Poulsen SH, Bouchelouche K, Bottcher M, Jensen HK, Jensen JM, Kristensen J, Gerdes C, Mortensen PT, Nielsen JC. Multimodality imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1365–1374.

25. Burns KV, Gage RM, Curtin AE, Gorcsan J 3rd, Bank AJ. Left ventricular-only pacing in heart failure patients with normal atrioventricular conduction improves global function and left ventricular regional mechanics compared with biventricular pacing: an adaptive cardiac resynchronization therapy sub-study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1335–1343.
26. Boriani G. How to RESPOND to the quest to increase the effectiveness of cardiac resynchronization therapy? *Eur Heart J* 2017;38:739–741.
27. Gyongyosi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, McDonald K, Gonzalez A, Thum T, Diez J, Jaisser F, Pizard A, Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail* 2017;19:177–191.
28. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarto J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
29. Elming MB, Nielsen JC, Haarto J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, Olesen LL, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Køber L, Thune JJ. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;136:1772–1780.
30. Daimie UA, Vermilye K, Rosero S, Schuger CD, Daubert JP, Zareba W, McNitt S, Polonsky B, Moss AJ, Kutyla V. Heart failure severity, inappropriate ICD therapy, and novel ICD programming: a MADIT-RIT substudy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:1405–1411.
31. Golwala H, Bajaj NS, Arora G, Arora P. Implantable cardioverter-defibrillator for nonischemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Circulation* 2017;135:201–203.
32. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, Buffon A, Ciccone MM, Parati G, Scicchitano P, Uminska JM, De Servi S, Bliden KP, Kubica J, Bortone A, Crea F, Gurbel P, Navarese EP. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167:103–111.
33. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J* 2017;38:1738–1746.
34. Stavrakis S, Asad Z, Reynolds D. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:659–665.
35. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, Dargie HJ, Granger CB, Kjekshus J, Kober L, Latini R, Maggioni AP, Packer M, Pitt B, Solomon SD, Swedberg K, Tavazzi L, Wikstrand J, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41–51.
36. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, Uy-Evanado A, Darouian N, Phan D, Mack WJ, Jui J, Soliman EZ, Tereshchenko LG, Chugh SS. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2017;38:3017–3025.
37. Bilchick KC, Wang Y, Cheng A, Curtis JP, Dharmarajan K, Stukenborg GJ, Shadman R, Anand I, Lund LH, Dahlström U, Sartipy U, Maggioni A, Swedberg K, O'Conner C, Levy WC. Seattle Heart Failure and Proportional Risk Models Predict Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2606–2618.
38. Rizas KD, McNitt S, Hamm W, Massberg S, Kaab S, Zareba W, Couderc JP, Bauer A. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *Eur Heart J* 2017;38:2110–2118.
39. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, Voors AA, Dominjon F, Henon-Goburdhun C, Pannaux M, Bohm M; preserved left ventricular ejection fraction chronic heart failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1495–1503.
40. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
41. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Heitner JF, Lewis EF, O'Meara E, Rouleau JL, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, McKinlay SM, Pitt B. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;131:34–42.
42. Gierd N, Ferreira JP, Rossignol P, Zannad F. A tentative interpretation of the TOPCAT trial based on randomized evidence from the brain natriuretic peptide stratum analysis. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1411–1414.
43. Desai AS, Jhund PS. After TOPCAT: what to do now in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;37:3135–3140.
44. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, McMurray JJ, Zile MR, Komajda M, Massie BM, Carson PE. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail* 2011;4:569–577.
45. Anand IS, Claggett B, Liu J, Shah AM, Rector TS, Shah SJ, Desai AS, O'Meara E, Fleg JL, Pfeffer MA, Pitt B, Solomon SD. Interaction between spironolactone and natriuretic peptides in patients with heart failure and preserved ejection fraction: from the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail* 2017;5:241–252.

46. Lund LH, Oldgren J, James S. Registry-based pragmatic trials in heart failure: current experience and future directions. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:59–70.
47. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*; doi:10.1002/ejhf.879. Published online ahead of print 14 June 2017.
48. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, Braun OO, Savarese G, Dahlstrom U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003875.
49. Bax JJ, Delgado V, Sogaard P, Singh JP, Abraham WT, Borer JS, Dickstein K, Gras D, Brugada J, Robertson M, Ford I, Krum H, Holzmeister J, Ruschitzka F, Gorcsan J. Prognostic implications of left ventricular global longitudinal strain in heart failure patients with narrow QRS complex treated with cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the randomized EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2017;38:720–726.
50. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:307–313.
51. Lund LH. The Inescapable Heterogeneity of Heart Failure. *J Card Fail* 2017;23:351–352.
52. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*; doi:10.1002/ejhf.821. Published online ahead of print 29 March 2017.
53. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*; doi:10.1002/ejhf.813. Published online ahead of print 6 April 2017.
54. Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2017;5:565–574.
55. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1258–1269.
56. Lupon J, Diez-Lopez C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, Gonzalez B, Santesmases J, Troya MI, Bayes-Genis A. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eu J Heart Fail*; doi:10.1002/ejhf.824. Published online ahead of print 6 April 2017.
57. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP; TIME-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*; doi:10.1002/ejhf.798. Published online ahead of print 15 March 2017.
58. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson A, Wikstrand J, Kotecha D. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*; doi:10.1093/eurheartj/ehx564. Published online ahead of print 10 October 2017.
59. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJ, Solomon SD. Heart failure with mid ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire EF spectrum. In ESC HFA, Late Breaking Trial; 2017.
60. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
61. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
62. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrattagli S, Marciano C, Ferrazzano F, Losco T, Lund LH, Trimarco B, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Effects of dipeptidyl peptidase 4 Inhibitors and Sodium-Glucose Linked coTransporter-2 Inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;220:595–601.
63. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:43–53.
64. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, Pocock SJ, Bernstein RA, Brueckmann M, Cheung AK, George JT, Green JB, Januzzi JL, Kaul S, Lam CSP, Lip GYH, Marx N, McCullough PA, Mehta CR, Ponikowski P, Rosenstock J, Sattar N, Salsali A, Scirica BM, Shah SJ, Tsutsui H, Verma S, Wanner C, Woerle HJ, Zannad F, Anker SD; EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1390–1400.
65. Marrouche NFea. Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF). Hot Line - Late Breaking Clinical Trials 1 on Sunday 27 August, ESC 2017. 2017.
66. van Gelder I. Risk factor driven upstream atrial fibrillation therapy improves sinus rhythm maintenance (RACE 3). Hot Line—Late Breaking Clinical Trials 1 on Sunday 27 August, ESC 2017. 2017.
67. Zhabyyev P, Oudit GY. Unravelling the molecular basis for cardiac iron metabolism and deficiency in heart failure. *Eur Heart J* 2017;38:373–375.
68. Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, Rostami F, Rebol MR, Heineke J, Flogel U, Groos S, Renner A, Toischer K, Zimmermann F, Engeli S, Jordan J, Bauersachs J, Hentze MW, Wollert KC, Kempf T. Iron-regulatory proteins

- secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J* 2017;38:362–372.
69. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Luscher TF, Arutyunov GP, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock SJ, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*; doi:10.1002/ehf.823. Published online ahead of print 24 April 2017.
70. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958–1966.
71. Packer M, Holcomb R, Abraham WT, Anker S, Dickstein K, Filippatos G, Krum H, Maggioni AP, McMurray JJV, Mebazaa A, O'Connor C, Peacock F, Ponikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Holzmeister J; TRUE-ASZ Investigators and Committees. Rationale for and design of the TRUE-ASZ trial: the effects of ularitide on the short-term clinical course and long-term mortality of patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:673–681.
72. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, Dickstein K, Filippatos G, Holcomb R, Krum H, Maggioni AP, Mebazaa A, Peacock WF, Petrie MC, Ponikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Kowarski LS, Schactman M, Holzmeister J; TRUE-ASZ Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med* 2017;376:1956–1964.
73. Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Pang PS, Greenberg BH, Filippatos G, Felker GM, Davison BA, Cotter G, Gimpelewicz C, Boer-Martins L, Wernsing M, Hua TA, Severin T, Metra M. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-ASZ-2 study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:800–809.
74. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, Okumura T, Kida K, Mizuno A, Oishi S, Inuzuka Y, Akiyama E, Matsukawa R, Kato K, Suzuki S, Naruke T, Yoshioka K, Miyoshi T, Baba Y, Yamamoto M, Murai K, Mizutani K, Yoshida K, Kitai T. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3042–3051.
75. Pang PS, Butler J, Collins SP, Cotter G, Davison BA, Ezekowitz JA, Filippatos G, Levy PD, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Voors AA, Bharucha D, Goin K, Soergel DG, Felker GM. Biased ligand of the angiotensin II type 1 receptor in patients with acute heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIB, dose ranging trial (BLAST-ASZ). *Eur Heart J* 2017;38:2364–2373.
76. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, Mann DL, Margulies KB, McNulty SE, Mentz RJ, Redfield MM, Tang WHW, Whellan DJ, Shah M, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E; National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:950.
77. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusen RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1037–1046.
78. Kirklin JK, Cantor R, Mohacs P, Gummert J, De By T, Hannan MM, Kormos RL, Schueler S, Lund LH, Nakatani T, Taylor R, Lannon J. First Annual IMACS Report: a global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:407–412.
79. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, Kfoury AG, Drakos SG, Selzman CH, Fang JC, Lund LH, Stehlik J. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: implications for personalization of post-transplant management-An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:407–417.
80. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC Jr, Colombo PC, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Jorde UP, Pagani FD, Aaronson KD, Dean DA, McCants K, Itoh A, Ewald GA, Horstmanshof D, Long JW, Salerno C; MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *N Engl J Med* 2017;376:440–450.
81. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, Adams PA, Speck A, Johnson KS, Krishnamoorthy A, Yang H, Anstrom KJ, Dodson GC, Taylor DH, Kirchner JL, Mark DB, O'Connor CM, Tulskey JA. Palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:331–341.
82. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF Jr, Cleland JG, Ezekowitz JA, Goudev A, Macdonald P, Metra M, Mitrovic V, Ponikowski P, Serpytis P, Spinar J, Tomcsanyi J, Vandekerckhove HJ, Voors AA, Monsalvo ML, Johnston J, Malik FI, Honarpour N; COSMIC-HF Investigators. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388:2895–2903.
83. Choudhury T, Mozid A, Hamshere S, Yeo C, Pellaton C, Arnous S, Saunders N, Brookman P, Jain A, Locca D, Archbold A, Knight C, Wragg A, Davies C, Mills P, Parmar M, Rothman M, Choudry F, Jones DA, Agrawal S, Martin J, Mathur A. An exploratory randomized control study of combination cytokine and adult autologous bone marrow progenitor cell administration in patients with ischaemic cardiomyopathy: the REGENERATE-IHD clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:138–147.
84. Bartunek J, Terzic A, Davison BA, Filippatos GS, Radovanovic S, Beleslin B, Merkely B, Musialek P, Wojakowski W, Andreka P, Horvath IG, Katz A, Dolatabadi D, El Nakadi B, Arandjelovic A, Edes I, Seferovic PM, Obradovic S, Vanderheyden M, Jagic N, Petrov I, Atar S, Halabi M, Gelev VL, Shochat MK, Kasprzak JD, Sanz-Ruiz R, Heyndrickx GR, Nyolczas N, Legrand V, Guedes A, Heyse A, Moccetti T, Fernandez-Aviles F, Jimenez-Quevedo P, Bayes-Genis A, Hernandez-Garcia JM, Ribichini F, Gruchala

- M, Waldman SA, Teerlink JR, Gersh BJ, Povsic TJ, Henry TD, Metra M, Hajjar RJ, Tendera M, Behfar A, Alexandre B, Seron A, Stough WG, Sherman W, Cotter G, Wijns W; CHART-1 Program. Cardiopoietic cell therapy for advanced ischaemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial. *Eur Heart J* 2017;38:648–660.
85. Teerlink JR, Metra M, Filippatos GS, Davison BA, Bartunek J, Terzic A, Gersh BJ, Povsic TJ, Henry TD, Alexandre B, Homsy C, Edwards C, Seron A, Wijns W, Cotter G; CHART-1 Investigators. Benefit of cardiopoietic mesenchymal stem cell therapy on left ventricular remodelling: results from the Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy (CHART-1) study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1520–1529.
 86. Lazar E, Sadek HA, Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *Eur Heart J* 2017;38:2333–2342.
 87. Mathur A, Fernandez-Aviles F, Dimmeler S, Hauskeller C, Janssens S, Menasche P, Wojakowski W, Martin JF, Zeiher A; BAMI Investigators. The consensus of the Task Force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for the treatment of acute myocardial infarction and heart failure: update 2016. *Eur Heart J* 2017;38:2930–2935.
 88. Fernandez-Aviles F, Sanz-Ruiz R, Climent AM, Badimon L, Bolli R, Charron D, Fuster V, Janssens S, Kastrup J, Kim HS, Luscher TF, Martin JF, Menasche P, Simari RD, Stone GW, Terzic A, Willerson JT, Wu JC; TACTICS (Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes) Writing Group; Authors/Task Force Members. Chairpersons; Basic Research Subcommittee; Translational Research Subcommittee; Challenges of Cardiovascular Regenerative Medicine Subcommittee; Tissue Engineering Subcommittee; Delivery, Navigation, Tracking and Assessment Subcommittee; Clinical Trials Subcommittee; Regulatory and funding strategies subcommittee; Delivery, Navigation, Tracking and Assessment Subcommittee. Global position paper on cardiovascular regenerative medicine. *Eur Heart J* 2017;38:2532–2546.
 89. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, Wu J, Lee Y, Suzuki K, Koski A, Ji D, Hayama T, Ahmed R, Darby H, Van Dyken C, Li Y, Kang E, Park AR, Kim D, Kim ST, Gong J, Gu Y, Xu X, Battaglia D, Krieg SA, Lee DM, Wu DH, Wolf DP, Heitner SB, Belmonte JCI, Amato P, Kim JS, Kaul S, Mitalipov S. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 2017;548:413–419.