

Comment on 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Komentár k ESC 2021 Odporúčaniam pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania

Lesný P, Gonçalvesová E

Kardiologická klinika LFUK a NÚSCH, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Srdcové zlyhávanie (SZ) postihuje 1 – 2 % dospelých populácie. Prevalencia rastie s vekom a vo vekovej skupine nad 70 rokov dosahuje až 10 % (1). Vzhľadom na uvedení epidemiológia sa o pacientov so SZ dlhodobo starajú nielen kardiológovia, ale aj mnohí internisti a geriatri. Cieľom tohto komentára je priniesť v koncentrovanej forme najdôležitejšie informácie z Odporúčaní ESC (Európskej kardiologickej spoločnosti) 2021 pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického SZ. Tento dokument v ďalšom texte označujeme skrátené „Odporúčania“. Komentár je zameraný na klinicky relevantné zmeny v porovnaní s predchádzajúcimi Odporúčaniami z roku 2016 (2) a upozorňuje aj na národné špecifiká klinickej praxe na Slovensku.

S cieľom pomôcť včasnému zavedeniu Odporúčaní do klinickej praxe sa už tradične v čase publikovania komentára dostávajú do distribúcie aj vreckové odporúčania. Slovenská kardiologická spoločnosť prijala *Odporúčania* za odborný ekvivalent národných štandardných diagnostických a terapeutických postupov.

Terminológia

V *Odporúčaní* došlo k zmene pomenovania SZ s ejekčnou frakciou ľavej komory (EF LK) 41 – 49 %, ktoré sa označuje ako **SZ s mierne redukovanou EF LK**, čím sa nahradilo staršie označenie SZ so strednou

EF LK (3). Skratka sa v anglosaskej literatúre nezmenila (HFmrEF, HF with mildly reduced EF, predtým HF with mid-range EF). Táto zmena pomenovania má vyjadriť, že pacienti s HFmrEF majú reakciou na medikáciu bližšie k pacientom so SZ s redukovanou EF LK (HFrEF) ako k pacientom so zachovanou EF LK (HFpEF). Pritom ešte nedávno prevažovali názory, že pacienti s HFmrEF sú charakteristikami podobní pacientom s HFpEF (2). EF LK je naďalej rozhodujúcou pre indikáciu medikamentózneho liečby s mortalitným a morbiditným benefitom. Potrebne je vziať do úvahy, že ejekčná frakcia je menlivý parameter a z hľadiska vyšetrojúceho aj s pomerne značnou inter- aj intraindividuálnou variabilitou. Keďže taktika liečby SZ sa odvíja od vyhodnotenia EF LK je potrebné zdôrazniť, aby sa táto pri echokardiografickom vyšetrení merala v dvoch rovinách, výsledky sa udávali v presných číslach (nie v intervaloch) a minimalizovalo sa jej tzv. „okulometrické“ hodnotenie.

Nový algoritmus liečby HFrEF

Štyri základné piliere

Všetci pacienti s HFrEF majú byť liečení **štyrmi základnými liekmi (všetky v triede I)**, pokiaľ nie sú kontraindikácie k ich použitiu a sú tolerované. Tzv. „veľká štvorka“ tvoria **inhibitor angiotenzínového-aldosterónového-systému** (inhibitor angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI), blokátor receptora pre

angiotenzín II (ARB), alebo inhibítor angiotenzínových receptorov a neprilyzínu, ARNI), **betablokátor**, **antagonista mineralokortikoidných receptorov** (MRA), a **inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2** (SGLT2i). V porovnaní s predchádzajúcimi Odporúčaniami pribudol SGLT2i (dapagliflozín alebo empagliflozín), ale **zmenila sa aj stratégia liečby a zväčšil sa priestor na individualizáciu základnej medikamentózne liečby**.

Podávanie SGLT2i (dapagliflozínu alebo empagliflozínu) je indikované u všetkých pacientov s HFrEF bez ohľadu na prítomnosť diabetes mellitus. Medzi výhody SGLT2i patrí jednoduché podávanie, jedenkrát denne, bez nutnosti titrovania dávky a zriedkavé nežiaduce účinky. Benefit podávania všetkých štyroch liekov na redukciu mortality je obrovský. Ak budeme liečiť 55-ročného pacienta všetkými štyrmi liekmi, predĺžime mu život o osem rokov v porovnaní s liečbou ACEI a betablokátorom (4). *Odporúčania* neurčujú, v akom poradí máme začať podávať jednotlivé farmaká, ani v akom časovom odstupe máme pridávať ďalšie, či máme začať iba jedným liekom, alebo súčasne viacerými. V *Odporúčaníach* sú všetky štyri základné lieky v jednej línii, žiaden nie je preferovaný pred iným. Poradie zavádzania jednotlivých farmák do liečby nie je rozhodujúce, dôležitejšie je dosiahnuť, aby pacient užíval všetky štyri, alebo čo najviac z nich podľa tolerancie a aby sa nasadenie všetkých štyroch liekov dosiahlo čo najskôr. Návodom pre sled nasadzovania farmák môže byť zhodnotenie profilu pacienta, podľa krvného tlaku, renálnych funkcií, srdcovej frekvencie, kaliémie, komorbidít (5, 6). Cieľom je dosiahnuť optimálnu základnú liečbu HFrEF aj u málo symptomatických, takzvaných „stabilných“ pacientov. Iniciácia a titrácia liečby HFrEF sa má začať čo najskôr po hemodynamickej stabilizácii, ešte pred prepustením pacienta z nemocnice. Začatie odporúčanej liečby ešte v nemocnici pred prepustením poskytuje príležitosť odsledovať prípadné nežiaduce účinky, ktoré limitujú jej použitie (napríklad hypotenziu, bradykardiu, zhoršenie renálnych funkcií a podobne), lepšie ako pri iniciácii ambulantne. Preferujú sa nižšie dávky rôznych liekov s mortalitným benefitom pred podávaním cieľových dávok jedného alebo dvoch liekov (7). Titrácia do cieľových alebo maximálne tolerovaných dávok by sa mala dosiahnuť v priebehu troch mesiacov. Odporúča sa upravovať dávky slučkových diuretik podľa symptómov a kongescie, prípadne kontroly hmotnosti pacienta. Neprimerane vysoké dávky slučkových diuretik môžu limitovať titráciu liekov s mortalitným benefitom, najmä SGLT2i a ARNI, ktoré samotné majú mierne diuretický a nátriuretický účinok. *Odporúčania* zdôrazňujú u pacientov recentne hospitalizovaných pre SZ tri postupy: pred prepustením z hospitalizácie zhodnotiť perzistujúcu kongesciu a optimalizovať medikamentóznú liečbu, iniciovať liečbu založenú na medicíne dôkazov ešte počas

hospitalizácie, vyšetriť pacienta do dvoch týždňov po prepustení.

Stimulátor solubilnej guanylátcyklázy, vericiguát, možno zvážiť u pacientov s HFrEF po nedávnej epizóde kardiálnej dekompenzácie s cieľom redukcie kardiovaskulárnej mortality a hospitalizácií pre SZ (trieda IIb).

Vericiguát nie je aktuálne na Slovensku kategorizovaný.

V čase publikovania komentára platia na Slovensku v základnej medikamentózne liečbe HFrEF nasledujúce fakty. Liečbu ARNI možno indikovať až po štyri týždne trvajúcej liečbe ACEI, respektíve ARB. Na druhej strane od decembra 2021 môže ARNI (sakubitril-valsartan) predpisovať okrem kardiológa aj internista a geriatier. Inhibítor SGLT2 (dapagliflozín, empagliflozín) pre nediabetikov s HFrEF nie je hrađený zo zdravotného poistenia, podľa dostupných informácií sa tak stane najskôr v druhej polovici roku 2022. Inhibítor SGLT2 je hrađený u diabetikov s HFrEF (preskripčne obmedzený na diabetológa). Štyri základné lieky pre pacientov s HFrEF a odporúčenie titrácie ich dávok v priebehu niekoľkých mesiacov, odporúčanie včasnej kontroly po prepustení z hospitalizácie pre SZ s posúdením kongescie, alebo hypoperfúzie a následným titrovaním liečby formulujú otázku, do akej miery sa nám to podarí naplniť. Kapacita ambulantných kardiológov, ústavných kardiológov, podobne aj internistov a geriatrov je limitovaná. Iniciácia a titrovanie štyroch rôznych liekov, ktoré sú indikované u všetkých pacientov s HFrEF a monitorovanie ich potenciálnych nežiaducich účinkov si v reálnej praxi budú vyžadovať časté návštevy u lekára (najmä včasne po diagnostike SZ, alebo po epizóde zhoršenia), ktorý je dostatočne erudovaný v liečbe SZ.

Indikácia implantácie kardioverter-defibrilátora a resynchronizačnej liečby

Odporúčania oslabili indikáciu implantácie ICD v primárnej prevencii náhlej srdcovej smrti (NSS) **u pacientov s HFrEF neischemickej etiológie z triedy I na IIa** (z „odporúča sa“, na „má sa zvážiť“). Starostlivo zvážiť implantáciu ICD je potrebné najmä u starších pacientov s HFrEF neischemickej etiológie. V štúdií DANISH u pacientov s neischemickým HFrEF nebol rozdiel v celkovej mortalite medzi skupinami s ICD a bez ICD. V podskupine mladších ako 68 rokov však bola celková mortalita u pacientov s ICD nižšia ako u pacientov bez ICD (8). V ére súčasnej liečby HFrEF (štyri základné lieky) nepoznáme skutočný benefit ICD v primárnej prevencii NSS, pretože štúdie, z ktorých vychádzajú *Odporúčania*, sú

zo staršej éry. Máme jasné dôkazy, že novšie lieky, ARNI (9), aj SGLT2i (10) redukovujú náhle kardiálne úmrtia.

Efekt resynchronizačnej liečby (CRT) závisí od trvania QRS komplexu s morfológiou blokády ľavého Tawarovho ramienka. Indikácia v triede I trvá pri trvaní QRS > 150 ms. Oslabila sa **indikácia CRT pri trvaní QRS 130 – 149 ms z triedy I na IIa** (z „odporúča sa“, na „má sa zväžiť“), pretože benefit je menej dokázaný (11).

Na druhej strane sa posilnila indikácia „upgrade“ na CRT u pacientov s HFrEF, ktorý už majú implantovaný konvenčný kardiostimulátor alebo ICD a došlo u nich k zhoršeniu SZ napriek liečbe a majú frekventnú pravokomorovú stimuláciu (z triedy IIb na IIa).

Algoritmy manažmentu selektovaných pacientov s HFrEF

Odporúčania prinášajú samostatné algoritmy liečby selektovaných pacientov s HFrEF. Samostatný algoritmus je venovaný **fibrilácii predsieni (FP)** so zameraním na spúšťače FP, manažment SZ, prevenciu embolických príhod, kontrolu frekvencie alebo rytmu. Pri rozhodovaní o kontrole frekvencie alebo rytmu je rozhodujúca symptomatológia pacienta. **Kontrolu rytmu** môžeme dosiahnuť elektrickou kardioverziou, katéetrovou abláciou (izolácia pľúcnych žíl), alebo medikamentózne (amiodarón). Pre kontrolu rytmu u hemodynamicky stabilných pacientov má najvyššiu triedu odporúčaní katéetrová ablácia (IIa), elektrická kardioverzia IIb, a amiodarón IIb. Na druhej strane dostupnosť a časová náročnosť katéetrovej ablácie najmä u pacientov s HFrEF ju v praxi zaraďujú medzi menej často využívanú metódu. Na **kontrolu frekvencie** u pacientov s HFrEF môžeme použiť betablokátor, prípadne digoxín, najmä keď betablokátor je kontraindikovaný, netolerovaný, alebo nemá efekt. U pacientov v triede NYHA IV na kontrolu frekvencie môžeme podávať amiodarón intravenózne. Ablácia átrioventrikulárneho uzla s implantáciou kardiostimulátora prichádza do úvahy, keď sa nedarí dostatočne kontrolovať srdcovú frekvenciu, a nie je možné dosiahnuť kontrolu rytmu.

V oblasti odporúčaní revaskularizácie u pacientov s HFrEF a chronickou koronárnou chorobou nedochádza k podstatným zmenám názorov. Indikácia a typ revaskularizácie ovplyvňuje počet postihnutých koronárných tepien, lokalizácia a závažnosť stenóz, anatomické pomery, prítomnosť diabetes mellitus, symptómy pacienta. Všeobecne chirurgická revaskularizácia (by-pass) sa spája s lepšou prognózou ako perkutánná intervencia alebo medikamentózna liečba.

Odporúčania zdôrazňujú význam tzv. „heart“ tímov, ktoré tvoria viacerí špecialisti (napríklad kardiológ, intervenčný kardiológ, arytmológ, špecialista v echokardiografii, kardiochirurg, anesteziológ a iní), väčšinou v špecializovanom centre, ktoré vykonáva technicky a logisticky náročné výkony. Úlohou heart tímu je dospieť k najoptimálnejšiemu liečebnému postupu. Význam heart tímu sa zdôrazňuje najmä pri rozhodovaní o riešení aortálnej stenózy alebo mitrálnej regurgitácie u pacientov s HFrEF.

Aortálna stenóza u pacientov s HFrEF sa často prezentuje ako „low-flow low-gradient“ (nízkoprietoková a nízkogradientová) stenóza. To znamená stredný gradient na aortálnej chlopni < 40 mmHg a index vývrhového objemu < 35 ml/m² plochy tela. Plocha aortálnej chlopne pri závažnej stenóze býva < 0,8 cm². Potrebné je vedieť takéhoto pacienta diagnostikovať a odoslať do špecializovaného centra. V prípade potvrdenia závažnej aortálnej stenózy je úlohou heart tímu rozhodnúť o indikácii a type riešenia (chirurgická alebo transkatéetrová náhrada aortálnej chlopne). Rozhodnutie tkvie v starostlivom zvážení rizika a benefitu chirurgickej a transkatéetrovej náhrady aortálnej chlopne po zohľadnení klinického stavu, veku, anatomických pomerov, chirurgického rizika a preferencií pacienta.

Sekundárna mitrálnej regurgitácia je bežným nálezom u pacientov s HFrEF. U mnohých pacientov je menlivá, a zhoršuje sa pri kardiálnej dekompenzácií. **TEER (transcatheter edge-to-edge repair) sa má zväžiť u vysokoselektovaných pacientov so závažnou sekundárnou mitrálnou regurgitáciou**, ktorí nie sú vhodní na chirurgickú liečbu, sú symptomatickí napriek optimálnej medikamentóznej liečbe a spĺňajú kritériá pre takúto procedúru. Kritériá sú najmä echokardiografické a vyžadujú skúseného vyšetrojúceho práve v tejto úzko zameranej problematike. Preto nepovažujeme za indikované vykonávať invazívnejšie vyšetrenia (napríklad transezofageálnu echokardiografiu) mimo centra, kde sa prípadne TEER bude realizovať. Naopak, poznanie základných kontraindikácií (zistiteľné pri transtorakálnej echokardiografii) pre TEER môže odbremeniť centrum od neindikovaných pacientov. Nevhodnými pre TEER sú pacienti s nasledujúcimi nálezmi: EF LK < 20 %, rozmer ľavej komory na konci systoly > 70 mm, kalcifikáty v cípov mitrálnej chlopne, mitrálna stenóza, intrakardiálny trombus.

Deficit železa je častý u pacientov so SZ. Vyšetrenie feritínu a saturácie transferínu s následným vyhodnotením prítomnosti deficitu železa patrí k základným laboratórnym vyšetreniam u pacientov so SZ (trieda I). Takéto odporúčanie nájdeme aj v predchádzajúcom

dokumente ESC z roku 2016. Deficit železa sa definuje ako koncentrácia sérového feritínu < 100 ng/ml, alebo 100 – 299 ng/ml a saturácia transferínu < 20 %. U pacientov s HFrEF, ale aj HFmrEF s deficitom železa, sa odporúča intravenózna suplementácia železitou karboxymaltózou s cieľom redukcie symptómov a zlepšenia kvality života, a to bez ohľadu na prítomnosť anémie. U pacientov hospitalizovaných pre zhoršenie SZ parenterálne železo redukuje riziko rehospitalizácie pre SZ. Podávanie perorálnych preparátov železa nie je efektívne (12). Vyšetrovanie statusu železa u pacientov so SZ a následná korekcia jeho deficitu sa v praxi u nás často nevykonáva.

Považujeme za dôležité zdôrazniť, že liečba pacientov s HFrEF sa nezakladá iba na kombinácii štyroch základných liekov podľa tolerancie pacienta. Vyžaduje aj zhodnotenie, terapeutické ovplyvnenie iných vyššie uvedených stavov a komorbidít, so včasným odoslaním pacienta do špecializovaného centra (fibrilácia predsiení, koronárna choroba, aortálna stenóza, mitrálna regurgitácia, kandidáti na náhradu srdca). Takéto zhodnotenie je potrebné realizovať opakovane podľa vývoja SZ a komorbidít.

V liečbe HFmrEF sa uvádza viacero liekov (ACEI, ARB, ARNI, betablokátor, MRA) na slabšiu indikáciu pre použitie (trieda IIB „môže sa zvážiť“). Dôvodom je, že žiaden z vyššie uvedených liekov nemá dôkazy zo štúdie špecificky zahrnujúcej pacientov s HFmrEF. Dôkazy o ich novej efektívnosti, najmä na redukcii hospitalizácií pre SZ, pochádzajú zo subanalýz štúdií, ktoré zahrnovali aj pacientov s HFmrEF.

V liečbe HFpEF nedošlo k podstatnej zmene a *Odporúčania* naďalej uvádzajú, že žiadna medikamentózna liečba neukázala presvedčivý mortalitný a morbiditný benefit. Výsledky štúdie EMPEROR-Preserved, ktoré mali potenciál ovplyvniť *Odporúčania* pre liečbu HFpEF, boli publikované až po ich „uzávierke“. V štúdií s takmer 6 000 pacientmi s chronickým SZ so zachovanou EF LK empagliflozín znížil relatívne riziko kombinovaného výskytu kardiovaskulárneho úmrtia alebo hospitalizácie pre SZ o 21 % v porovnaní s placebom (13). Začiatkom marca 2022 Európska lieková agentúra schválila empagliflozín pre liečbu pacientov s HFpEF (14). Empagliflozín sa tak stal prvým liekom schváleným pre liečbu pacientov s chronickým SZ bez ohľadu na EF LK.

Prísne selektovaní pacienti s pokročilým SZ sú kandidátmi na náhradu srdca (transplantáciu alebo implantáciu mechanickej podpory). Napriek nespornému technologickému pokroku ostáva transplantácia srdca

(HTx) zlatým štandardom náhrady srdca (trieda I), pred implantáciou dlhodobých mechanickej podpory (trieda IIa). *Odporúčania* zdôrazňujú nevyhnutnosť dobrej spolupráce, psychosociálnej podpory a schopnosti pochopiť náročnosť liečby a obsluhy mechanickej podpory (trieda I). Vzhľadom na nedostatok darcov, v poslednom období stupňovaný aj pandémiou COVID 19, počty implantácií dlhodobých mechanickej podpory ľavej komory u nás začínajú prevyšovať počty vykonaných HTx (15).

Modifikácia klasifikácie akútneho SZ. Rozlišujú sa štyri klinické prezentácie akútneho SZ: akútne dekompenzované SZ, pľúcny edém, zlyhanie pravej komory a kardiogénny šok. Jednotlivé prezentácie sa môžu prekrývať. Každá je venovaná samostatný terapeutický algoritmus. Pri identifikácii špecifických príčin alebo spúšťačov dekompenzácie sa v predchádzajúcich odporúčaniach používala mnemotechnická pomôcka **CHAMP** (acute Coronary syndrome, Hypertensive emergency, Arrhythmia, Mechanical cause, Pulmonary embolism) (2). V aktuálnych *Odporúčaniach* sa upravila na **CHAMPIT** (Infection, Tamponade). Medzi iniciálne diagnostické metódy alebo testy sa zaradili: ultrasonografia pľúc, vyšetrenie statusu železa (feritín, saturácia transferínu), sérový laktát.

Pacienti so SZ užívajú viacero liekov. Napríklad pacient s HFrEF má užívať štyri rôzne lieky s dokázaným mortalitným benefitom, často užíva aj slučkové diuretikum pre kontrolu kongescie, prípadne ďalšie farmaká na liečbu komorbidít. Polyfarmácia úzko súvisí s nonaderenciou. Zrejme aj z tohto dôvodu sa rozsiahla časť *Odporúčaní* venuje **významu edukácie a zapojeniu pacienta do manažmentu SZ** (trieda I). Edukácia je významná aj na získanie dôvery a spolupráce pacienta, a tým aj akceptovanie polyfarmácie.

V časti venovanej kardiomyopatiám sa v diagnostike zdôrazňuje význam **genetického testovania** u pacientov a príbuzných. Uvádzajú sa najčastejšie genetické mutácie ako priame príčiny najmä dilatácie a hypertrofické kardiomyopatie.

Amyloidóza srdca alebo amyloidová kardiomyopatia je poddiagnostikovaná príčinou SZ (1, 16). Dve najčastejšie formy sú amyloidóza ľahkých reťazcov (AL) a transthyretínová amyloidóza. SZ u pacienta nad 65 rokov spojené s echokardiografickým nálezom hypertrofie ľavej komory má vzbudiť podozrenie na amyloidovú kardiomyopatiu. Liečba AL amyloidózy sa zakladá na chemoterapii alebo transplantácii kmeňových buniek a je riadená hematológom. V diagnostike hereditárnej transthyretínovej amyloidózy z neinvazívnych

testov dominuje scintigrafia s použitím 99m Technécium pyrofosfátu a magnetická rezonancia. Pre liečbu transtyretínovej kardiomyopatie pre pacientov vo funkčnej triede NYHA I a II je indikovaný tafamidis (v triede I). Liečba tafamidisom je vysoko finančne náročná a doposiaľ sme v žiadostiach o jej schválenie zdravotnou poisťovňou neboli úspešní (17).

Odporúčania predstavujú značne rozsiahly dokument, ktorý inkorporuje významný pokrok v diagnostike a liečbe SZ v ostatných rokoch. Napriek svojmu rozsahu (asi o 50 % väčší ako odporúčania z roku 2016) prinášajú praktické návody na diagnostiku a liečbu najčastejších foriem SZ. V iniciácii a titracii základnej liečby HFrEF (štyri základné piliere) sú menej „direktívne“ ako predchádzajúce odporúčania a ponechávajú väčší priestor na zohľadnenie profilu pacienta, komorbidít a cieľov liečby. Vreckové odporúčania obsahujú zhrnutý extrakt *Odporúčaní* a mali by byť po ruke nielen kardiológa, ale aj internistu a geriatra, ktorí majú v starostlivosti pacientov so SZ.

Na záver vzhľadom na slovenskú realitu musíme smutne konštatovať, že aktuálne limitácie (indikačné či preskripčné obmedzenia, zdĺhavé kategorizačné procesy, či finančné limity alebo neadekvátne ohodnotenie výkonov) vedú k tomu, že niektoré liečebné postupy či lieky pre SZ sú v SR úplne nedostupné a niektoré výrazne limitované. Veríme, že investovanie do liečby a systematického manažmentu pacientov so SZ by mohlo okrem predĺženia života v lepšej kvalite priniesť zdravotnému systému aj zníženie počtu hospitalizácií, ktoré sú finančne veľmi nákladné. Ešte výraznejšie vidíme túto potrebu, keď sledujeme snahu regulátorov o redukovanie počtu akútnych lôžok. Vo svetle všetkých týchto skutočností treba mať na pamäti, že práve srdcové zlyhávanie je dlhodobé, a vo vzostupnom trende, najčastejšou príčinou hospitalizácií na Slovensku.

Literatúra

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;00:1-128.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
- Goncalvesová E, Lesný P, Luknár M, et al. Komentár k Odporúčaniam ESC pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania. *Cardiology Lett*. 2017;26:221-222.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:121-128.
- Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021;23:872-881.
- McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*. 2021;143:875-877.
- Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:772-810.
- Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.
- Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, et al. Sacubitril/Valsartan and Sudden Cardiac Death According to Implantable CardioverterDefibrillator Use and Heart Failure Cause: A PARADIGM-HF Analysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8:844-855.
- Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J*. 2021;42:3727-3738.
- Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101:1800-1806.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. 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.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-1461.
- European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>. Last accessed: March 2022.
- Lesný P, Hulman M, Olejárová I, et al. Dlhodobé mechanické podpory ľavej komory v liečbe srdcového zlyhávania na Slovensku. *Cardiology Lett*. 2020;29:50-56.
- Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1852-1862.
- Danková M, Goncalvesová E. Amyloidová kardiomyopatia – zriedkavá alebo neodhalená? *Cardiology Lett*. 2020;29:17-25.