

# Νεότερα δεδομένα στη φαρμακευτική θεραπεία τής καρδιακής ανεπάρκειας

**Χριστίνα Χ. Χρυσόχου**

Έπιμελήτρια, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ύπεύθυνη Ίατρείου Καρδιακής Ανεπάρκειας,  
"Ιπποκράτειο» Γ.Ν.Α."

**Η** καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες εισαγωγών στα Νοσοκομεία, καθώς κατέχει το 4% της διάγνωσης ως πρώτη αιτία νοσηλείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η παρατεταμένη παραμονή των ασθενών και οι συχνές επανεισαγωγές στα προχωρημένα στάδια τής καρδιακής ανεπάρκειας καθιστούν την πάθηση πολυδάπανη. Φαίνεται ότι στις ΗΠΑ ή καρδιακή ανεπάρκεια στοιχίζει το 2% του ετήσιου προϋπολογισμού για την υγεία ή περίπου 50 δισεκατομμύρια δολάρια. Σημαντικό ρόλο έχει η σωστή διάγνωση, ώστε να δοθεί και η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Καθώς τα ειδικά σημεία και συμπτώματα τής καρδιακής ανεπάρκειας δεν είναι ειδικά και ανευρίσκονται και σε πλήθος άλλων παθολογικών καταστάσεων, η χρήση βιοδεικτών συνεισφέρει στον αποκλεισμό τής διάγνωσης σε ασθενή με εικόνα όξείας καρδιακής ανεπάρκειας ή με ήδη γνωστή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες δίνουν αξία στη μέτρηση των επιπέδων του Νατριουρητικού πεπτιδίου, όπου σε χαμηλές τιμές (BNP < 100 pg/ml ή NT-pro BNP < 300 pg/ml σε όξεία έκδηλωση) ή διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας κρίνεται μη πιθανή. Η παρακολούθηση των ασθενών με τη χρήση βιοδεικτών, και κυρίως του πιο μελετημένου NT-pro BNP, θα μπορούσε να βοηθήσει στην καλύτερη τιτλοποίηση τής χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, αλλά αναμένονται αποτελέσματα περαιτέρω μελετών.

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία τής όξείας καρδιακής ανεπάρκειας από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Έταιρεία (ESC) και την Αμερικανική Έταιρεία Καρδιάς (AHA) διαφέρουν ως προς την προσέγγιση του ασθενούς κατά το ότι, ενώ οι ευρωπαϊκές οδηγίες υιοθετούν

μια πιο διαδραστική προσέγγιση, με επαναξιολόγηση των αποτελεσμάτων των θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι αμερικανικές εστιάζουν στην αρχική αιμοδυναμική παρουσίαση του ασθενούς ως κεντρικού στοιχείου για τον καθορισμό τής περαιτέρω θεραπευτικής του αντιμετώπισης. Ανάλογα με την αιμοδυναμική εικόνα του ασθενούς (αρτηριακή πίεση και παρουσία κατακράτησης υγρών) μπορεί να κατευθυνθεί ή θεραπευτική του προσέγγιση. Έτσι, ο ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να καταταχθεί σε μια από τις παρακάτω 4 ομάδες.

Όμάδα I (Θερμός και στεγνός): Βελτιστοποίηση τής από το στόματος αγωγής (χορήγηση φαρμάκων του άξονα) ρενίνης- αγγειοτασίνης.

Όμάδα II (θερμός και υγρός): Αντιμετώπιση τής συμφόρησης με διούρηση ± αγγειοδιασταλτικά (ανάλογα τής αρτηριακής).

Όμάδα III (κρύος και στεγνός): Ύποάρδευση χωρίς συμφόρηση:

PCWP < 15 mmHg: ένδοφλέβια υγρά έως ότου ανέλθει σε επίπεδα 15-18 mmHg.

PCWP ≥ 15 mmHg και μέση αρτηριακή πίεση (MAP) < 50 mmHg: ένδοφλέβια χορήγηση δοβουταμίνης.

PCWP ≥ 15 mmHg και MAP ≥ 50 mm Hg και ένδειξη (SAP < 90 mmHg, επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία): ένδοφλέβια χορήγηση ινοτρόπων.

PCWP ≥ 15 mmHg και MAP ≥ 50 mmHg χωρίς άλλη ένδειξη: ένδοφλέβια χορήγηση αγγειοδιασταλτικού (μείωση μεταφορτίου).

Όμάδα IV (Κρύος και υγρός): Ύποάρδευση με συμφόρηση

ένδοφλέβια χορήγηση διουρητικών,  
 μέση αρτηριακή πίεση (MAP) < 50 mmHg: ένδοφλέβια χορήγηση δοβουταμίνης,  
 MAP ≥ 50 mmHg και ένδειξη (SAP < 90 mmHg, επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία): ένδοφλέβια χορήγηση ινοτρόπων,  
 MAP ≥ 50 mmHg χωρίς άλλη ένδειξη: ένδοφλέβια χορήγηση αγγειοδιασταλτικού (μείωση μεταφορτίου).

Τα τελευταία 20 έτη μόνο η λεβοσιμενδάνη – στην Ευρώπη – με ουσιαστικά πλεονεκτήματα έναντι της δοβουταμίνης, τη δράση επί β-άποκλεισμού και τόν χρόνο ήμισιας ζωής – και η νεσιριτιδίη έχουν εγκριθεί ως νεότερα φάρμακα για την αντιμετώπιση της όξιας συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, παρά τα ούδέτερα αποτελέσματα των μεγάλων μελετών τους.

Η χρήση αναστολέων της αντιδιουρητικής ορμόνης, για την αντιμετώπιση της υποτονικής υπερογκαιμικής ύπονατρίαμιας, συνιστάται σε επίπεδο IIbB στις αμερικανικές οδηγίες. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο οδηγίες συνιστούν τη στέρεση ύδατος και άλατος, με επίπεδο απόδειξης C, κλινικές μελέτες δεν φαίνεται να υποστηρίζουν αυτήν τη σύσταση.

Τα διουρητικά αποτελούν χρήσιμα φάρμακα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα διουρητικά της άγκύλης αυξάνουν την απέκκριση νατρίου μέχρι 20-25%, αυξάνουν την αποβολή νερού και διατηρούν τις θεραπευτικές τους ιδιότητες μέχρι σημαντικού περιορισμού της νεφρικής λειτουργίας. Σε αντίθεση, τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την κλασματική απέκκριση νατρίου μόνο κατά 5 με 10%, έχουν την τάση να μειώνουν την κάθαρση νερού και χάνουν τη δραστηριότητά τους, όταν επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 40 ml per min). Η βραχυπρόθεσμη διουρητική θεραπεία οδηγεί σε μείωση της φλεβικής συμφόρησης και σε μεσο-πρόθεσμες μελέτες φαίνεται να βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες μακροπρόθεσμης επίδρασης στη θνητότητα και νοσηρότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό που πρέπει να γνωρίζει ο θεράπων, είναι ότι, ενώ τα διουρητικά είναι τα μόνα φάρμακα που βελτιώνουν άμεσα τη συμπτωματολογία ασθενών με καρδιακή ανε-

πάρκεια και ελέγχουν την κατακράτηση υγρών, δεν μπορεί να χορηγούνται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς δεν μπορούν να διατηρήσουν κλινική σταθεροποίηση για μεγάλο χρονικό διάστημα, εάν δεν συνδυάζονται από β-άποκλειστή ή α-MEA. Το μεγάλο πρόβλημα, που παρατηρείται στη χρόνια χορήγηση διουρητικών, είναι η εμφάνιση ανθεκτικότητας στη χορήγησή τους. Η κατάσταση αυτή οφείλεται στην υπεραιμία του γαστρεντερικού συστήματος, που προκαλεί ανεπαρκή απορρόφηση των φαρμάκων, σε νευροορμονικούς μηχανισμούς, σε υπερχορμία του άπω νεφρικού σωληναρίου, σε μειωμένη νεφρική αϊμάτωση λόγω χαμηλής παροχής ή σε μειωμένη νεφρική απέκκριση λόγω νεφρικής ανεπάρκειας ή χρήσης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει ένδοφλέβια χορήγηση διουρητικών άγκύλης, συνδυασμό με θειαζιδικά ή ανταγωνιστές αλδοστερόνης, χορήγηση ινότροπων φαρμάκων και αγγειοδιασταλτικών και αφαίρεση περίσσειας υγρών με τη μέθοδο της υπερδιήθησης ή αιμοδιήθησης. Στην πράξη, στην όξια καρδιακή ανεπάρκεια χρησιμοποιούνται τα διουρητικά της άγκύλης, με τα θειαζιδικά και τα καλιοσυντηρητικά (ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και μη) να χρησιμοποιούνται επικουρικά. Οι ανταγωνιστές της αντιδιουρητικής ορμόνης έχουν εγκριθεί, ως ανεφέρθη, μόνο για τη θεραπεία της ύπονατρίαμιας, που συνοδεύει την καρδιακή ανεπάρκεια μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς. Συνοπτικά:

1. Τα διουρητικά της άγκύλης αναστέλλουν τον συμμεταφορέα νατρίου/καλίου/χλωρίου στο παχύ ανιόν σκέλος της άγκύλης του Henle.
2. Τα θειαζιδικά και συγγενικά (thiazide-like) διουρητικά αναστέλλουν τον συμμεταφορέα νατρίου/χλωρίου στο άπω έσπειραμένο σωληνάριο.
3. Τα καλιοσυντηρητικά δρουν είτε αναστέλλοντας τη δράση της αλδοστερόνης επί των αθροιστικών σωληναρίων, που διεγείρει την άντλία νατρίου/καλίου στη βασικοπλάγια επιφάνεια (σπιρονολακτόνη - έπλερενόνη), είτε άμεσα επί των διαύλων νατρίου στην κορυφαία επιφάνεια των κυττάρων (τριαμερένη - άμιλοριδίη). Παρά το γεγονός ότι όρισμένες μελέτες κατέ-

δειξαν αύξηση της επιβίωσης με τη χρήση διουρητικών, μετα-αναλύσεις σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αναφέρουν ότι σε συστολική και διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο η όλικη θνητότητα όσο και οι επανεισαγωγές, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, εύρέθησαν αύξημένες σε ασθενείς λαμβάνοντες διουρητικά, για αυτό και κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η χρήση τους θα έπρεπε να έπεται του περιορισμού λήψης ύδατος και της μεγιστοποίησης της αναστολής του άξονος και μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς. Έναλλακτικές θεραπείες, ώστε να αποφευχθεί η χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών έχουν προτεθεί στις επιλογές μας, όπως η υπερδιήθηση (ultrafiltration). Κατά τη διαδικασία αυτή το αίμα έρχεται σε επαφή με μια ημιδιαπερατή (ήτοι όχι διαπερατή σε ουσίες υψηλού μοριακού βάρους) μεμβράνη και, με οδηγό πίεση την πίεση του αίματος ή εφαρμοζόμενη έξωγενή πίεση, υγρό και διαλύτες διαβαίνουν τη μεμβράνη διατηρώντας τις σχετικές τους συγκεντρώσεις. Κατ' αυτόν τον τρόπο αφαιρείται κυρίως έξωαγγειακός όγκος, ενώ ο ένδοαγγειακός διατηρείται σχετικά σταθερός (με ρύθμιση του ρυθμού αφαίρεσης όγκου). Οι μείζονες διαφορές με την αιμοκάθαρση είναι ότι, αφ' ενός η κίνηση των μορίων ακολουθεί κλίση πίεσεως και όχι κλίσεις συγκεντρώσεως, επομένως δεν χρειάζεται υγρό αιμοκάθαρσης, αφ' ετέρου το διήθημα εμφανίζει κατά το μάλλον ή ήττον ίδιες συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών με το πλάσμα. Έν τούτοις, η μελέτη UNLOAD δεν ανέδειξε καμία προστατευτική επίδραση της υπερδιήθησης στη νεφρική λειτουργία και επιπλέον, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του αφαιρεθέντος όγκου και της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι φειδωλές με τη χρήση υπερδιήθησης, IIbB στις αμερικανικές (βάσει της UNLOAD) και με τη σημείωση ότι, παρότι το γεγονός ότι συνιστάται, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της σε καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί, στις ευρωπαϊκές. Παρότι το γεγονός ότι τα αγγειοδιασταλτικά, μειώνοντας το προφορτίο και το μεταφορτίο, αυξάνουν τον όγκο παλμού, μειώνοντας και τη νευρο-ορμονική ενεργοποίηση, είναι αμφίβολη η επίδρασή τους στη δύσπνοια και στην πρόγνωση των ασθενών. Η χρήση της νιτρογλυκερίνης και του νιτροπρωσσικού συνιστάται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Έταιρεία σε ασθενείς με συστολική πίεση

μεγαλύτερη των 110 mmHg, άνευ άντενδείξεων (σοβαρή στένωση αορτικής και μιτροειδοϋς για άμφοτερά και προσοχή στο όξι έμφραγμα του μυοκαρδίου για το νιτροπρωσσικό, λόγω φαινομένου υποκλοπής- IIaB και IIbB, αντίστοιχα. Αντίστοιχα, οι αμερικανικές οδηγίες συνιστούν τη χρήση οίουδήποτε από τα τρία αγγειοδιασταλτικά φάρμακα για την ανακούφιση της δύσπνοιας επί απουσίας συμπτωματικής υποτάσεως - IIbA.

Οι αναστολές του μετατρεπτικού ένζυμου (α-MEA) αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται στις συνιστώμενες δοσολογίες. Οι κυριότερες παρενέργειες από τη χρήση α-MEA είναι βήχας (5-10%), υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια (5-15%), υπερκαλιαιμία και άγγειο-οίδημα (1%). Οι μεταβολές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και αύξηση της κρεατινίνης όρου είναι μικρές σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Παρ' όλο που πολλές μελέτες έχουν αποδείξει τον αναμφισβήτητο ρόλο των α-MEA στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, υπήρξαν πολυκεντρικές μελέτες που υποδήλωναν ότι η χορήγησή του αυξάνει τις τιμές κρεατινίνης όρου, ή όποια όμως δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 15%.

- Αναθεώρηση των χορηγούμενων δόσεων σε διουρητικά και άλλα αγγειοδιασταλτικά.
- Αποφυγή έντονης διούρησης πριν την έναρξη της άγωγής με α-MEA.
- Έναρξη άγωγής το βράδυ, ώστε να αποφευχθεί υποτασικό επεισόδιο με την κατακεκλιμένη θέση.
- Έναρξη με χαμηλή δόση.
- Σε περίπτωση επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας διακοπή της θεραπείας.
- Αποφυγή καλιοσυντηρητικών διουρητικών.
- Αποφυγή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.
- Έλεγχος αρτηριακής πίεσης και ηλεκτρολυτών 15 ημέρες, 3 και 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Η άγωγή αναστολής του νευρο-ορμονικού άξονα έχει αναδειχθεί σε ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, και είναι η άγωγή που μετέβαλε τη φυσική πορεία της νόσου τα τελευταία 20 χρόνια. Στην

Ίδια κατηγορία φαρμάκων ανήκει ή συνδυαστική αγωγή βαλζαρτάνης με το sacubitril (άναστολέα της αποδόμησης νατριουρητικών πεπτιδίων, και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών, όπως ή βραδυκινίνη. Με τη χορήγηση της συνδυαστικής αυτής θεραπείας σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (KE<35%, NYHA II-IV) χωρίς σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR>30ml), σε ασθενείς που ήδη έλάμβαναν αγωγή με α-MEA ή ανάλογο αναστολέα υποδοχέα 1 της αγγειοτασίνης II, η μελέτη PARADIGM-HF έδειξε μείωση 21% της καρδιαγγειακής θνητότητας και επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια, 21% μείωση επανανοσηλειών, 14% μείωση όλικης θνητότητας. Η ευεργετική δράση ήταν επίσης εμφανής σε ασθενείς με χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης ή κολπική μαρμαρυγή, ενώ συνοδεύτηκε με βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η μελέτη αυτή αναδεικνύει την επίτευξη όφελους από τη χορήγηση συνδυαστικής αγωγής αναστολής αγγειοσύσπασης και αγγειοδιασταλτικής, που οδηγεί σε μείωση της ίνωσης, της υπέρτροφιας, τους αυξημένου τόνου του συμπαθητικού και αύξησης της νατριούρησης και διούρησης, ενώ ανοίγει νέους δρόμους για τη χορήγηση της συνδυαστικής αγωγής και σε άλλες καταστάσεις.

#### Ανταγωνιστές υποδοχέων 1 αγγειοτασίνης II (ARBs)

Παρ' ότι η θεραπεία έκλογής παραμένει η χορήγηση α-MEA, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων I αγγειοτασίνης II, αποτελούν μια καλή εναλλακτική λύση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που δεν ανέχονται τους α-MEA λόγω παρενεργειών (βήχα, αγγειοοίδημα). Από την κατηγορία αυτή έχουν μελετηθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια ή valsartan και η candesartan. Η συγχρόνηση α-MEA με ARBs έχει βρεθεί σε δύο μελέτες να προκαλεί μικρή μείωση στη νοσηρότητα και μικρή έως καθόλου μείωση στη θνητότητα. (Σύσταση I, επίπεδο ένδειξης B, European Society of Cardiology και American Heart Association 2016)

#### Ανταγωνιστές άλδοστερόνης

Παρ' όλο που η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με διπλό αποκλεισμό του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης μειώνει και τα επίπεδα άλδοστερόνης, η δράση αυτή δεν παραμένει. Η σπιρονολακτόνη

αποτελεί τον πιο γνωστό ανταγωνιστή άλδοστερόνης και σε μεγάλη μελέτη, όταν προστέθηκε σε χαμηλή δόση 12,5 mg ήμερησίως σε συγχρόνηση με α-MEA σε ασθενείς NYHA class III-IV, μείωσε τη θνητότητα κατά 30%, και τη νοσηρότητα κατά 35% στα 2 χρόνια της παρακολούθησης. Τα συμπληρώματα καλίου είχαν διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ υπήρχε συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου όρου και της νεφρικής λειτουργίας. Ο νεότερος ανταγωνιστής άλδοστερόνης eplerenone μελετήθηκε σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ίσο ή μικρότερο του 40% και έδειξε μείωση της θνητότητας από 13.6% σε 11.8% στο χρόνο παρακολούθησης.

Η συγχρόνηση τριπλού αποκλεισμού του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μέχρι να δημοσιευθούν τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών, δεν συνιστάται.

Γενικώς, τα ινότροπα έχουν εγκαταλειφθεί ως φάρμακα για τη χρόνια θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας επί μη ύπαρξης συγκεκριμένων ένδειξεων ή παρηγορητικής φροντίδας (IIIΒ στις αμερικανικές οδηγίες 2013), λόγω της αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας. Αυτό έχει αποδοθεί στην χρονίως αυξημένη συγγέντρωση ένδοκυττάρου ασβεστίου, που μεταβάλλει τη γονιδιακή έκφραση (μέσω CaM κινασών), προδιαθέτει σε αποπτωτικό θάνατο (ένεργοποίηση καλπαίνης), πυροδοτεί όψιμες μετεκπολώσεις και δυνητικά άρρυθμίες. Στην δε όξεια καρδιακή ανεπάρκεια έχουν θέση ως βραχυπρόθεσμα μέτρα για τη σταθεροποίηση του ασθενούς (IIbB και IC για ασθενείς με υπόταση και σε καταπληξία, αντίστοιχα, στις αμερικανικές οδηγίες) και αυτό επειδή, πέραν των μακροπρόθεσμων συνεπειών, προκαλούν και άμεση απόπτωση του διαχειμάζοντος μυοκαρδίου (ιδιαίτερα η δοβουταμίνη, μέσω αύξησης της κατανάλωσης οξυγόνου).

Η λεβοσιμενδάνη αποτελεί ένα ινότροπο φάρμακο, που αυξάνει τη σύνδεση του ασβεστίου με την τροπονίνη C, προκαλεί μείωση μεταφορτίου (αγγειοδιαστολή), αύξηση συσταλτικότητας (ινοτροπία), μειωμένη άρρυθμιογένεση (όχι αύξηση των διαστολικών επιπέδων ασβεστίου), όχι αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου (επίδραση στην πρόσδεση μυοσίνης - ακτίνης δια της δράσης στην τροπονίνη-C, ουδέτερη επίδραση επί της

μυοκαρδιακής ενεργητικής απόδοσης, αντιαποπρωτική δράση και μεγάλο χρόνο ήμισιας ζωής. Πράγματι, στη μελέτη LIDO, σε ασθενείς με σοβαρή συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, φάνηκε να πλεονεκτεί έναντι της δοβουταμίνης, τόσο από πλευράς αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων (σχεδόν σε διπλάσιο ποσοστό επίτευξη του στόχου, ήτοι αύξηση της παροχής κατά 30% και μείωση της PCWP κατά 25%) όσο και από πλευράς θνητότητας στους 6 μήνες (26% έναντι 38% στην ομάδα της δοβουταμίνης,  $p=0.029$ ). Έν τούτοις, στη μεγάλη μελέτη SURVIVE, σε δείγμα άνω των 1.300 ασθενών, φάνηκε ότι μόνο αναφορικά με τη μείωση των επιπέδων BNP τις πρώτες πέντε ημέρες θεραπείας, κατεδείχθη υπεροχή της λεβοσιμενδάνης έναντι της δοβουταμίνης ( $p<0.001$ ). Η θνητότητα στους 6 μήνες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων, καίτοι σημειώθηκε μιὰ έλαφρά, μη στατιστικά σημαντική, υπεροχή της λεβοσιμενδάνης σε ασθενείς που έλάμβαναν β-άποκλειστές. Η σερελαξίνη είναι ή ανασυνδυασμένη μορφή μίας φυσικώς υπάρχουσας ορμόνης, της ρελαξίνης, ή οποία θεωρείται ότι μεσολαβεί στις αιμοδυναμικές μεταβολές της κνήσεως (αύξηση καρδιακής παροχής, αύξηση νεφρικής αιματικής ροής με αύξηση της κάθαρσής της, αύξημένη αρτηριακή διατασιμότητα). Συγκεκριμένα, αναστέλλει τη δράση της άγγειοτασίνης II και της ένδοθηλίνης, ενώ αυξάνει την παραγωγή του NO από τα ένδοθηλιακά κύτταρα, διεγείροντας τη συνθάση του NO. Έπιπλέον, έμφανίζει θετική ινότροπη δράση, ισχυρότερη αυτής της άγγειοτασίνης II και της ίσοπρωτερενόλης, κυρίως μέσω έπαγωγής της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών των μυοϊνιδίων από την πρωτεϊνική κινάση C, που οδηγεί σε αύξημένη ευαισθησία στη δράση του άσβεστίου (παρόμοιος μηχανισμός με τη λεβοσιμενδάνη, ινοτροπία άνευ αύξημένης κατανάλωσης όξυγόνου).

Στη μελέτη RELAX-AHF μελετήθηκε ή αποτελεσματικότητα της σερελαξίνης σε 1.161 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (50% με φυσιολογικό κλάσμα έξώθησης), με συστολική πίεση είσαγωγής τουλάχιστον 125 mmHg. Βελτίωση της δύσπνοιας παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 5 ημέρες της μελέτης μόνο με τη μία κλίμακα μέτρησης. Επίσης, οί άνεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς ήσαν στατιστικώς σημαντικά λιγότερες στην ομάδα της σερελαξίνης ( $p=0.03$ ). Ωστόσο, τó

σημαντικότερο εύρημα ήταν ή μείωση της θνητότητας (καρδιαγγειακής και όλικης) στις 180 ήμέρες (HR 0.63,  $p=0.019$ ), ή οποία όμως, παραδόξως, δεν συνοδεύταν από μείωση των έπανεισαγωγών σε αυτό τó διάστημα. Η σερελαξίνη φαίνεται ότι μέσω του cAMP (ένεργοποίηση της άδενυλικής κυκλάσης, άναστολή της φωσφοδιεστεράσης) κινητοποιεί τον NF-κB και την άκολουθία των MAP κινασών (mitogen activated protein kinases, πρωτεϊνικές κινάσες που ένεργοποιούνται από μιτογόνα) - αντιαποπρωτική δράση, μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt κινάση) ένεργοποιεί την συνθάση του NO (άγγειοδιαστολή). Οί έπιδράσεις στον πυρήνα έχουν ως συνέπεια την αύξημένη σύνθεση συνθάσης του NO.

Η μακροχρόνια διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξάνει τον όγκο των κοιλιών, προκαλεί περιφερική άγγειοσύσπαση και έμποδίζει την απέκκριση νατρίου από τους νεφρούς. Η νοραδρεαλίνη προκαλεί καρδιακή υπερτροφία, αυξάνει τον αυτόματισμό των μυοκαρδιακών κυτάρων, προκαλώντας άρρυθμίες, αυξάνει τó καρδιακό έργο με αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ενώ ένεργοποιεί τη διαδικασία της όξειδωσης και της άπόπτωσης των μυοκαρδιακών κυτάρων. Οί β-άποκλειστές, που έχουν μελετηθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια, είναι ή bisoprolol, ή βραδείας άποδέσμευσης metoprolol (succinate) και ή carvedilol (άναστολέας α-1, β-1 και β-2). Η χορήγησή τους συνιστάται σε όλους τους άσθενείς σταδίων II-IV, που ήδη λαμβάνουν α-MEA, ξεκινώντας από χαμηλές δόσεις με σταδιακή αύξηση. Οί άντενδείξεις χορήγησής τους είναι ή συμπτωματική βραδυκαρδία/ ύπόταση και ή σοβαρή πνευμονική νόσος. Η έναρξη άγωγής με β-άποκλειστή μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση ύγρων, ή οποία είναι πιό έκδηλη σε άσθενείς που είχαν ήδη κατακράτηση ύγρων πρò της θεραπείας. Στην περίπτωση αυτή ó άσθενής χρήζει τακτικής παρακολούθησης με ένίσχυση της διουρητικής άγωγής.

Η χρήση των ώμέγα 3 λιπαρών όξέων (n-3 PUFA) φαίνεται να μειώνει τη θνητότητα και καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε άσθενείς που λαμβάνουν α-MEA, β-άποκλειστές και άναστολείς των μυελοκορτικοειδών. Τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από τη μελέτη GISSI-HF PUFA, όπου 6.975 άσθενείς με NYHA class II-IV συμπτώματα

καί ΚΕ  $\leq 40\%$  τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (placebo) ή 1 g ημερησίως n-3 PUFA. Στην ήδη υπάρχουσα άγωγή, ή οποία όμως υπολειπόταν σε στατίνη, ή μέση παρακολούθηση των 3,9 ετών έδειξε 10% μείωση τής θνητότητας και 7% μείωση των όλικων καρδιαγγειακών νοσηλειών, αλλά καμία στατιστική σημαντική μείωση των επανεισαγωγών για καρδιακή ανεπάρκεια. Τα άποτελέσματα αυτά δέν επιβεβαιώθηκαν από την άλλη μελέτη OMEGA που άκολουθήσε, ή οποία άνέδειξε ούδέτερο ρόλο από τή χρήση των n-3 PUFA.

Όσον άφορ ά στη χρήση στατίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια, ή μελέτη Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) και ή μελέτη GISSI-HF συνέκριναν τήν ροσουβαστατίνη με τήν εικονική θεραπεία σε άσθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και δέν άνέδειξαν μείωση τής καρδιαγγειακής και όλικης θνητότητας.

Η θεραπεία τής καρδιακής ανεπάρκειας έχει να επιδείξει σημαντικά βήματα τά τελευταία χρόνια. Από τς πιό γνωστές μελέτες που έδειξαν κλινικό όφελος είναι ή PARADIGM. Η μελέτη έκτίμησε τή χορήγηση έναλαπριλς 20 mg έναντι του συνδυασμού βαλζαρτάνης με τόν αναστολέα τής νεπριλιζίνης, sacubitrila (με τήν κωδική όνομασία LCZ696) σε 8.442 άσθενείς, μέσης ήλικίας 63,8 έτη, 20% γυναίκες, 66% λευκής φυλής, με NYHA τάξη II-IV και κλάσμα έξώθησης τής άριστερης κοιλίας  $\leq 40\%$ . Τα θανατηφόρα καρδιαγγειακά έπεισόδια ήσαν 13.3% στην ομάδα του LCZ696, έναντι 16.5% στην enalapril (HR=0.8; 95% CI, 0.71-0.89), ενώ οι επανανοσηλεις ήσαν κατά 21% λιγότερες στην ομάδα του LCZ696 (P<001). Οι συνήθεις επιπλοκές του βήχα, αύξησης τής κρεατινίνης και καλίου ήσαν λιγότερες στην ομάδα του LCZ696. Η μελέτη αυτή άποτελεί μία από τς λίγες θετικές μελέτες στον τομέα τής καρδιακής ανεπάρκειας των τελευταίων ετών.

Η λειτουργικότητα τής δεξιās κοιλίας άποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη τής πορείας του άσθενους με καρδιακή ανεπάρκεια άνεξαρτήτως αίτίας. Η θεραπεία τής δεξιās καρδιακής ανεπάρκειας είναι αιτιολογική και έξατομικευμένη, με στόχο τή μείωση του προφορτίου με χρήση διουρητικής άγωγής, τή μείωση του μεταφορτίου με χρήση ίνοτρόπων και τήν αύξηση τής συσταλτικότητας με τή χρήση ίνοτρόπων φαρμάκων. Ιδιαί-

τερα, σε παρουσία μετατριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης, γίνεται προσπάθεια ταυτοποίησης των άσθενών που δύναται να ώφεληθούν από άγγειοδραστική θεραπεία. Από τς τέσσερις μεγάλες κατηγορίες άγγειοδραστικών φαρμάκων, άνταγωνιστές ύποδοχέων ένδοθηλίνης, εισπνεόμενο μονοξειδίο του άζώτου, ένεργοποιητές άδενυλικής κυκλάσης ή προστανοειδη και άνταγωνιστές των ύποδοχέων φωσφοδιεστεράσης 5, οί τελευταίοι, σε μικρές μονοκεντρικές μελέτες, έχουν δείξει σε άσθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια ότι βελτιώνουν τήν ικανότητα για άσκηση, παραμέτρους καρδιοαναπνευστικής κόπωσης και τήν ένδοθηλιακή λειτουργία. Ιδιαίτερο ένδιαφέρον παρουσιάζουν οί άσθενείς με πνευμονική υπέρταση και διατηρημένη συστολική λειτουργία τής άριστερης κοιλίας, όπου ή χορήγηση σιλδεναφίλης έδειξε να οδηγεί σε μείωση τς πνευμονικές άντιστάσεις και βελτίωση τούς ήχοκαρδιογραφικούς δείκτες λειτουργικότητας τής δεξιās κοιλίας. Ωστόσο, ή παρουσία άλλων μελετών με άντικρουόμενα άποτελέσματα και ή έλλειψη πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών οδηγεί σε προβληματισμό για τή χορήγησή τους. Καθώς οί άσθενείς που άναμένονται να βελτιωθούν από τή χορήγηση τέτοιας άγωγής είναι με μικρού τύπου προ και μετατριχοειδική υπέρταση με ύψηλή διαπνευμονική κλίση πίεσης, άναμένονται τά άποτελέσματα μεγαλύτερων σωστά σχεδιασμένων μελετών για τήν εύρεία άποδοχή τής φαρμακευτικής αυτής άγωγής.

Από τά πιό χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην ιατρική, και ειδικότερα στην καρδιολογία, είναι ή δακτυλίτιδα. Μετά από μία περίοδο μακρās χρήσης, πέρασε σε φάση άμφισβήτησης, όπου με βάση τά δεδομένα τελευταίων μελετών, που φαίνεται να ύπάρχει εύργετική επίδραση στη μείωση των επανανοσηλειών αλλά όχι τής θνητότητας από τς μικρές ήμερήσιες χορηγούμενες δόσεις, έχει πάρει ένδειξη IIβ σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ιδίως με συχνές περιόδους μη άντιρρόπησης. Η παραμονή άσθενους σε χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα όρου δακτυλίτιδας (<0.9 ng/ml) φαίνεται να μειώνει τά ποσοστά επανανοσηλειών από τή χορήγηση ύψηλότερων δόσεων ή και διακοπής του φαρμάκου, αλλά τό φάρμακο έχει πολλά περιθώρια να μελετηθεί υπό τό εύρος τής χορήγησης θεραπείας του νευροορμονικού άξονα ρενίνης,

άγγειοτασίνης και β-άποκλειστών.

Η ίβαμπραδίνη διατηρεί τη θέση της στην καρδιακή ανεπάρκεια σε ένδειξη Ια - American Heart Association 2016, σε ασθενείς που υπό την άγωγή με β αποκλειστές διατηρούν καρδιακή συχνότητα άνω των 70 σφύξεων /λεπτό ή σε ένδειξη Ιββ - European Society of Cardiology 2016 ως μονοθεραπεία (χωρίς τη συγχρόνηση β-άποκλειστή επί αντένδειξης, ή μη άνοχης του) με δεδομένα από τη μελέτη SHIFT, όπου σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και σε φλεβοκομβικό ρυθμό ή συγχρόνηση ίβαμπραδίνης μείωσε την καρδιαγγειακή θνητότητα και επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 18% σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία, βελτιώνοντας ταυτόχρονα την απόδοση της άριστερης κοιλίας και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η Αντιπηκτική άγωγή στην καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνει μια ιδιαίτερη θέση, καθώς ή ίδια ή καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας και έντονης θρομβογεννητικότητας, λόγω παρουσίας διαταραχής του ένδοθελίου, στροβιλώδους ροής και χαμηλής παροχής και κλινικής επιβεβαίωσης από νεκροτομικά εύρηματα, όπου στο 50% των αιφνίδιων θανάτων άνευρίσκεται πρόσφατος ένδαγγειακός θρόμβος. Η θέση της αντιπηκτικής άγωγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς βαλβιδική νόσο είναι σε κολπική μαρμαρυγή και παρουσία τουλάχιστον ενός άκόμα παράγοντα από την κλίμακα CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ή σε πρόσφατο θρομβωτικό έπεισόδιο. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς κολπική μαρμαρυγή, οι όποιοι τυχαιοποιήθηκαν σε κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή άντιαμοπεταλιακό, οι μέχρι τώρα κλινικές μελέτες έδειξαν αύξηση του αίμορραγικού κινδύνου στην ομάδα του κουμαρινικού αντιπηκτικού χωρίς ουσιώδη μεταβολή στη θνητότητα. Οι μελέτες των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων (RELY, ROSKET AF, ARISTOTLE) συμπεριέλαβαν σε ποσοστά από 30-60% ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δείχνοντας καλύτερη άσφάλεια στο Dabigatran 110 mg, καλύτερη άποτελεσματικότητα στα καταληκτικά σημεία με το dabigatran 150 mg, ίδια άσφάλεια με το rivaroxaban και καλύτερη άσφάλεια και άποτελεσματικότητα με το apixaban, συγκρινόμενα πάντα με το κουμαρινικό αντιπηκτικό. Η σοβαρότητα της καρδιακής άνε-

πάρκειας είναι ό σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει την κλινική πορεία των άσθενών άνεξάρτητα του τύπου της άντιπηκτικής άγωγής που τους χορηγείται. Άπό τα νεότερα φάρμακα ή ίβαμπραδίνη, υπό το πρίσμα νεότερων μελετών, διατηρεί τη θέση της στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε άσθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό, που διατηρούν ύψηλή καρδιακή συχνότητα παρά τη χορηγούμενη άγωγή, βοηθώντας στη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Τό κύριο πρόβλημα που παρατηρείται στους άσθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ή άνεπαρκής τιτλοποίηση της χορηγούμενης φαρμακευτικής άγωγής και κυρίως των φαρμάκων του νευροορμονικού άξονα, των άναστολέων των μυελοκορτικοειδών και των β-άποκλειστών. Είναι άναγκαία ή χορήγηση ένημερωτικών από τα νοσοκομεία με πλήρεις πληροφορίες της χορηγηθείσας άγωγής, της αίτίας μη περαιτέρω τιτλοποίησής της ή της παρότρυνσης για περαιτέρω προσαρμογή των δόσεων των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, όπως και τη σύνδεση του άσθενους με προγράμματα άποκατάστασης και ίατρεία καρδιακής ανεπάρκειας. Η δημιουργία βάσεων δεδομένων για άσθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα άποδώσει πληροφορίες για την πορεία των άσθενών, τό όφελος-κόστος της χορηγηθείσας άγωγής και θα καταγράψει τις ίατρικές και οικονομικές συνιστώσες της νόσου για τη χώρα.

## Βιβλιογραφία

1. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn A, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and 3983 life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 3984 (London, England). 2003;361:1843-1848. 3985
2. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and 4013 congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302. 4014
3. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, 4015 Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting 4016 enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study 4017 Group. *Circulation*. 1999;100:2312-2318. 4018
4. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, 4019 Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the 4020 morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective 4021 randomized



- cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194-2199. 4022
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-4023 13. 4024
  6. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention 4025 Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-2007. 4026
  7. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Veldhuisen DJ Van, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal 4027 A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, 4028 Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol 4029 on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). 4030 *Eur Heart J*. 2005;26:215-225. 4031
  8. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf 4032 S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-4033 ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added 4034 trial. *Lancet* (London, England). 2003;362:767-771. 4035
  9. Granger CB, McMurray JJ V, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, 4036 Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-4037 ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-4038 Alternative trial. *Lancet* (London, England). 2003;362:772-776. 4039
  10. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic 4040 heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-1675 Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé A, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, 3986 Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left 3987 ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular 3988 enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-677. 3989
  11. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-3990 ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* (London, England). 3991 2001;357:1385-1390. 3992
  12. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri 3993 M, Vincent J, Zannad F. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial 3994 infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J*. 3995 2014;35:2295-2302. 3996
  13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. 4051 Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. 4052 *Lancet* (London, England). 2010;376:875-885. 4053
  14. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, 4054 Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in Heart 4055 Failure. *N Engl J Med*. 2014;371:140830040023009.
  15. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A meta-4127 analysis. *Int J Cardiol*. 2015;188:99-101. 4128
  16. Freeman J V, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, 4129 Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the 4130 ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:49-58.
  17. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, 4165 Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, 4166 Ponikowski P, Estol CJ, Lip GYH, Tullio MR Di, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Valle ML del, 4167 Buchsbaum R. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 4168 2012;366:1859-1869.
  18. Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, Mareev V, Kavoliuniene A, Ristic AD, Ponikowski P, McMurray J, Maggioni A, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Coats A, Piepoli M, McDonagh T, Riley J, Hoes A, Pieske B, Dobric M, Papp Z, Mebazaa A, Parissis J, Ben Gal T, Vinereanu D, Brito D, Altenberger J, Gatzov P, Milinkovic I, Hradec J, Trochu JN, Amir O, Moura B, Lainscak M, Comin J, Wikström G, Anker S; Committee of National Heart Failure Societies or Working Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. *Eur J Heart Fail*. 2013 Sep;15(9):947-59
  19. Pöss J, Link A, Böhm M. [Acute and chronic heart failure in light of the new ESC guidelines]. *Herz*. 2013 Dec;38(8):812-20.
  20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-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 May 20. pii: ehw128.
  21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos G, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 17. pii: S0735-1097(16)33024-8. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.011.