

КАКВО НОВО ПРИ ОСТРА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ?

Й. Йотов

Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет „Проф. д-р П. Сроянов“ – Варна

WHAT ARE THE NOVELTIES IN ACUTE HEART FAILURE?

Y. Yotov

First Department of Internal Medicine, Medical University “Prof. Dr P. Stoyanov” – Varna

Резюме. Острата сърдечна недостатъчност (ОСН) е неразривна част от хода на хронично заболяване, каквото представлява СН. Тя може да е инициална или декомпенсирана хронична СН, като това разделение се оспорва в новата универсална дефиниция на СН. Разгледани са основни и нови диагностични методи, които да помогнат на лекаря в търсене на точната причина за диспнея и за дефиниране на болните с повишен риск от неблагоприятен изход. Обсъждат се терапевтичните възможности за повлияване на ОСН през последните години с успехите и неуспехите. Прави се заключение, че ОСН е клиничен синдром с все още висока смъртност и честота на рехоспитализациите, чието ранно диагностициране и лечение може да повлияе благоприятно прогнозата.

Ключови думи: остра сърдечна недостатъчност, биомаркери, конгестия, съобразена с ръководствата терапия

Адрес за кореспонденция: Проф. д-р Йото Йотов, дм, Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“, Ул. „Марин Дринов“ № 55, 9010 Варна, тел. 052/978230, e-mail: y_yotov@yahoo.com

Abstract. Acute heart failure (AHF) is an integral part of the course of chronic disease, such as HF. It can be initial de novo or acutely decompensated chronic HF, but this cardinal division is contested in the new published universal definition of HF. Basic and newer diagnostic methods are considered in this review to help the medical professionals in finding the exact reason for dyspnea and to define patients at increased risk of adverse outcomes. The therapeutic possibilities for managing AHF in recent years with their successes and failures are discussed. It is concluded that AHF is a clinical syndrome with still high mortality and rehospitalization rates and that the timely diagnosis and treatment may favourably affect the prognosis.

Key words: acute heart failure, biomarkers, congestion, guidelines lead medical therapy

Address for correspondence: Prof. Y. Yotov, MD, PhD, First Department of Internal Medicine, Medical University “Prof. Dr P. Stoyanov”, 55 Marin Drinov Str., BG – 9010 Varna, tel.: +35952978230, e-mail: y_yotov@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност (СН) е хроничен и прогресиращ клиничен синдром, който се дължи на структурни или функционални сърдечни нарушения и се извява с типични клинични симптоми и обективни белези [1]. Тя засяга около 2% от възрастното население [2-4] и честотата ѝ нараства с възрастта до 10% [5]. СН е причина номер едно за хоспитализации сред лицата над 65 год. [6, 7] и надвишава приема в болница от някои чести онкологични заболявания в съотношение 1,4:1 [8]. Прогнозата при СН е изключително неблагоприятна, с 5- и 10-годишна преживяемост съответно малко над 48% и 26% [9, 10].

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a chronic progressive clinical syndrome which is caused by structural or functional heart disorders and presents with typical clinical symptoms and objective signs [1]. It affects about 2% of the adult population worldwide [2-4] and its incidence increases with age up to 10% [5]. HF is the number one reason for hospitalizations among the people over 65 years [6, 7] and exceeds the hospital admission for some common cancers in a ratio of 1.4:1 [8]. The prognosis of HF is extremely unfavourable, with 5- and 10-years survival rates of just over 48% and 26%, respectively [9, 10].

ДЕФИНИЦИЯ

Острата сърдечна недостатъчност (ОСН) обичайно се дефинира като нововъзникнала ОСН или хронична остро влошила се СН [11, 12]. В последната универсална дефиниция на СН обаче това разделение се оспорва и не се използва [1]. Основанията за това са, че горната терминология се използва за описание на болните, които имат остра нужда от хоспитализация или от спешни грижи. В повечето случаи това са пациенти с хронично прогресивно влошаване на СН, а не в резултат на единичен остър инцидент. Освен това, индикациите за хоспитализация или разходите за спешна грижа могат да са различни в отделните страни и това да определя допълнителни разлики в честотата и определението. Ето защо, авторите на съвместния документ на асоциациите по СН на САЩ, Европа, Япония предлагат да се използва само терминът „декомпенсирана СН“, което да обединява както остро влошена СН в резултат на провокиращ инцидент, така и значимо влошаване на симптомите при хронично състояние.

Тези доводи на работната група по нова дефиниция на ОСН обаче не се подкрепят от наскоро публикуваните данни от проучването BIOSTAT-CHF, което обхваща 2516 болни с нововъзникнала или влошена СН от 69 центъра и 11 страни в Европа [13]. Пациентите с ОСН, от които 36,8% са с нововъзникнала, имат по-висока 6-месечна смъртност – 12,3% срещу 4,7%, и 180-дневна честота на рехоспитализации за СН – 15% срещу 8,9%, отколкото тези с влошена хронична СН. Прогностичните маркери за двете групи също се различават. Пациентите, приети в болница с ОСН, имат различен профил на биомаркерите от този на амбулаторни пациенти с влошаваща се СН. Авторите предполагат, че причина за това са различни патофизиологични механизми, които водят до различни начини на активиране на неврохуморални и възпалителни протеини.

ДИАГНОЗА

Наличието на застой е основен клиничен симптом при болните с ОСН. Полски изследователи описват три фентипно различни групи болни, хоспитализирани за ОСН [14]. При 352-ма болни на средна възраст 68 години, от които 77% са мъже, те установяват три вида конгестия: предимно белодробна (15%) – група А, изолиран периферен застой (9%) – група В, и със смесена периферна и централна конгестия (76%) – група С. Между отделните групи няма значими демографски разлики. Те имат сходна коморбидност и близка систолна левокамерна функция. Болните от група А са с по-

DEFINITION OF AHF

Acute heart failure (AHF) is commonly defined as de novo AHF or chronic acutely decompensated HF [11, 12]. However, this division is disputed in the last universal definition of HF and not used [1]. The reasons for this are: the above mentioned terminology is used to describe patients who are in urgent need of hospitalization or emergency care. In most cases, these are patients with chronic progressive worsening of HF, not as a result of a single acute incident. In addition, indications of hospitalization or emergency care costs may vary from country to country and this may lead to further differences in the rate and indications. Therefore, the authors of the joint document of the HF associations in the USA, Europe, Japan propose to use only the term „decompensated HF“ which incorporates both acutely worsened HF as a result of an acute incident or significant symptoms worsening of a chronic condition.

However, these arguments of the working group on the new universal definition of HF are not supported by the recently published data from the BIOSTAT-CHF study. It included 2 516 patients with incident or worsened HF from 69 centers and 11 countries in Europe [13]. Patients with AHF, of which 36.8% were with new onset HF, had a higher 6-month mortality – 12.3% vs. 4.7%, and a higher 180-day rehospitalization rate for HF – 15% vs. 8.9% than those with decompensated chronic HF. The prognostic markers for the two groups also differ. Patients admitted to a hospital with AHF have a different biomarkers profile than the outpatients with worsening HF. The authors suggest that this may be due to different pathophysiological mechanisms that lead to various pathways of activation of neurohumoral and inflammatory proteins.

DIAGNOSIS

The presence of congestion is a cardinal clinical symptom in patients with CHF. Polish researchers described three very different phenotypes of patients hospitalized with AHF [14]. In 352 patients at a mean age of 68 years, 77% men, they found three types of congestion: mainly pulmonary (15%), group A; isolated peripheral congestion (9%), group B, and with mixed peripheral and central congestion (76%), group C. There were no significant demographic differences between the groups, they have similar comorbidities and systolic left ventricular function. Patients in Group A had

ниски нива на урея, билирубин, и чернодробна ГГТ и по-високи нива на хематокрит, албумин и левкоцити при приемането им. Освен това, те са с по-високо систолно артериално налягане и с най-голямо спадане на артериалното налягане след проведено лечение за 48 часа. Болните със смесена конгестия са с най-високо ниво на N-терминалния прекурсор на мозъчния натриуретичен пептид (NT-proBNP) и при тях наличието на хронична СН е най-голямо – при 77%. Най-голямо понижение на телесното тегло в рамките на 48 часа е налице при болните с изолирана периферна конгестия – средно 2,9 kg, следвани от тези в група C – спад средно с 2 kg, и най-малко са редуцирали теглото си пациентите само с белодробен застои – едва 1 kg спад за 48 часа. Болните от група A са с най-благоприятна краткосрочна и дългосрочна прогноза. Липсата на периферна конгестия предвещава по-малко влошаване на СН през първите 48 часа след хоспитализацията, по-кратък болничен престой – средно 6 спрямо 7 дни, и по-ниска едногодишна смъртност – 12% спрямо 28% и 29%, $p < 0,05$. Обратно, наличието на системен застои е лош прогностичен белег, водещ до над 2,5 пъти по-висока смъртност в рамките на 1-вата година след дехоспитализация за ОСН – HR = 2,68, 95% CI 1,06-6,79, $p = 0,04$.

Клиничната обща оценка при приемането трябва да е комплексна и да включва различни фактори, като причини, преципитиращи фактори, фенотипна изява и др. Предложен е протокол за начална оценка, който има и своята прогностична стойност за предсказване на едномесечен неблагоприятен изход. Той включва 7 елемента – “7P-протокол”: клиничен фенотип (сух, влажен, топъл, студен), патофизиологични характеристики, преципитиращи фактори, подлежаща етиологична патология, полиморбидност, потенциални ятрогенни вреди, предпочитания на пациентите [12].

Полът също е от значение. Жените имат по-висока смъртност от ОСН, отколкото мъжете. Наскоро публикувано дългосрочно проследяване в Израел на 721 болни с новопоявила се ОСН показва, че жените имат по-висока смъртност след 30 дни от хоспитализацията (12% спрямо 7%, $p = 0,013$), която се запазва висока след 1 и след 10 години на проследяване – съответно 28% спрямо 17% и 78% спрямо 67%, $p < 0,001$. При многофакторен регресионен анализ на преживяемостта женският пол независимо предсказва по-висока смъртност с 82% след 1 и с 24% след 10 год. [15]. Нов анализ на данните от клиничното проучване ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) сочи, че съществуват разлики по пол и в презентацията на болните, хоспитализирани за ОСН [16]. В това голямо международно двойносля-

lower levels of urea, bilirubin, and hepatic GGT and higher levels of haematocrit, albumin, and leukocytes at admission. Besides, they had higher systolic blood pressure and larger blood pressure reduction after 48 hours treatment. Patients with mixed congestion had the highest levels of the N-terminal precursor of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and the rate of chronic HF was highest – in 77%. The greatest body weight loss within 48 hours had patients with isolated peripheral congestion – an average of 2.9 kg, followed by those in group C – a decrease of 2 kg on average and the least weight loss was found in the patients with only lung congestion – only 1 kg drop in 48 hours. Group A patients have the most favourable short-term and long-term prognosis. The lack of peripheral congestion predicted less worsening of HF in the first 48 hours after hospitalization, shorter hospital stay – average of 6 vs. 7 days, and lower one-year mortality rate – 12% vs. 28% and 29%, $p < 0.05$. Conversely, the presence of systemic congestion was a poor prognostic sign that lead to more than 2.5 times higher mortality within 1 year after discharge from AHF – HR = 2.68, 95% CI 1.06-6.79, $p = 0.04$.

The clinical overall assessment at admission should be complex and must include various factors, such as causes, precipitating factors, phenotypes, etc. An initial assessment protocol has been proposed, which also has its prognostic value for predicting one-month adverse outcomes. It includes 7 elements – „7P protocol”: clinical phenotype (dry, moist, warm, cold), pathophysiological characteristics, precipitating factors, underlying etiological pathology, polymorbidity, potential iatrogenic harms, and patient preferences [12].

Gender also is important. Women have a higher mortality rate from AHF than men. A recently published long-term follow-up of 721 patients with new onset AHF in Israel showed that women had higher mortality rate than males after 30 days from hospitalization (12% vs. 7%, $p = 0.013$), which remained high after 1 year and 10 years of follow-up – 28% vs. 17% and 78% vs. 67%, respectively, $p < 0.001$. In a multifactorial survival regression analysis, female gender independently predicted higher mortality by 82% after 1 and 24% after 10 years. [15] Novel analysis of the data from the ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure clinical study Heart Failure) indicates that there are also differences by gender at presentation in hospital with AHF [16]. This large

по рандомизирано клинично изпитване са включени общо над 7000 болни с ОСН, от които 65,8% са мъже. Жените са били по-възрастни – 70 спрямо 65 год., с по-високо систолно АН и по-добра бъбречна функция. Те по-често са били със запазена ИФ, по-често са лекувани за депресия преди приемането им. По-рядко са лекувани вътреболнично с инхибитори на ренин-ангиотензин системата (РАСи) и бета-блокери (ББ). Жените редуцират по-малко теглото си и отделят по-малко количество урина по време на болничното лечение. Въпреки че няма разлика по пол в смъртността и рехоспитализациите на 3-тия и 80-ия ден, качеството на живот при постъпването и на 30-ия ден след изписването е по-лошо при жените в сравнение с мъжете.

Образни методи

Образните методи продължават да са основни диагностични средства за СН. Разработен е точков индекс за конгестия (congestion score index, CSI) при обичайна рентгенография на гръден кош [17, 18]. Този модел разделя видимите белодробни полета на 6 топографски зони и всяка зона се оценява по наличието на рентгенови белези за белодробен застой: от 0 точки при липса на застойни промени до 3 точки при наличие на интензивна зона на алвеоларен белодробен оток (сходна плътност със сърдечния силует). Точките се сумират и се разделят на броя изследвани зони, обичайно 6. Диагностичната стойност на CSI е проучена при 1333-ма болни, приети за лечение с остра диспнея в център във Франция [19]. По-високият CSI се свързва с наличие на повече придружаващи заболявания, по-тежък застой клинично, по-високи нива на BNP, влошена бъбречна функция и по-тежка респираторна ацидоза. Той се асоциира значимо по-често с наличие на ОСН, с коригиран релативен риск 1,19, 95% CI 1,16-1,22 ($p < 0,001$) за всяка 0,1 точка повече в CSI. Диагностичната акуратност на CSI за ОСН е значима както самостоятелно – с площ под операционната крива на приемателя (AUROC) 0,84, 95% CI 0,82-0,86, така и добавен към клиничен дискриминативен модел, AUROC 0,87, 95% CI 0,85-0,90. Авторите правят извод, че систематичното полуколичествено рентгеново оценяване за белодробния застой има висока диагностична стойност за ОСН при болни с неясна диспнея. По-пълноценното оползотворяване на гръдната рентгенограма може да ни даде евтин, широко използван и достъпен начин за триаж на болните с ОСН в спешните звена.

Ултразвуковото изследване на белия дроб навлиза уверено като метод за поставяне на диагноза при ОСН. Оценката на белодробната конгестия чрез изследване на В-линиите в белодробния паренхим се налага все повече и е с голяма диагнос-

international double-blind randomized clinical trial included a total of over 7,000 patients with AHF, of whom 65.8% were men. The women were older – 70 vs. 65 years, with higher systolic blood pressure and with better renal function. They have more often preserved ejection fraction (EF), more often were treated for depression before admission. Less commonly, female inpatients have been treated with renin-angiotensin system inhibitors (RASi) and beta-blockers (BB). Women lost less weight and had lower urine output during in-hospital treatment. Although there was no gender difference in mortality and rehospitalizations on days 3 and 80, the quality of life on admission and on day 30 after discharge was worse in women than in men.

Imaging methods

Imaging methods continue to be the main diagnostic tools for the diagnosis of HF. A new congestion score index (CSI) has been developed for conventional chest radiography [17,18]. This model divides the visible lung fields into 6 topographic zones and each zone is assessed by the presence of X-ray signs of pulmonary congestion: from 0 points in absence of congestion to 3 points in the presence of an intense zone of alveolar pulmonary oedema (similar density to cardiac silhouette). The points are summed and divided by the number of areas examined, usually 6. The diagnostic value of CSI was studied in 1333 patients admitted for treatment of acute dyspnoea in a center in France [19]. The presence of higher CSI was associated with more comorbidities, more severe clinical congestion, higher BNP levels, impaired renal function, and more severe respiratory acidosis. It was associated significantly more frequently with the presence of AHF, with a corrected relative risk of 1.19, 95% CI 1.16-1.22 ($p < 0.001$) for every 0.1-point increase in CSI. The diagnostic accuracy of the CSI for AHF was substantial, both alone, with an area below the receiver's operating curve (AUROC) 0.84, 95% CI 0.82-0.86, or if added to a clinical discriminant model, with AUROC 0.87, 95% CI 0.85-0.90. The authors conclude that systematic semi-quantitative X-ray evaluation for pulmonary congestion has a high diagnostic value for AHF in patients with unknown reason for dyspnoea. More thorough use of the chest X-ray can give us an inexpensive, widely used and affordable way to screen better patients with AHF in the emergency department.

Ultrasound examination of the lungs emerges as a reliable method of diagnosis in AHF. Assessment of pulmonary congestion by examination of B-lines in the lung parenchyma is increasingly used and has great diagnostic and prognostic val-

тична и прогностична стойност [20]. През последните години се натрупаха доказателства за ползата от ехографията на белия дроб. Предлагат се опростени методики от изследване само на 4 зони на белия дроб, които да се провеждат до леглото на болния. В проучване при 370 болни с ОСН [21] се установяват средно 6 В-линии в белия дроб – от 0 до 18. За всеки нарастващ брой В-линии (до 4, 5-9 и над 10), рискът от вътреболничен неблагоприятен изход, който включва смърт или влошаване с прием в интензивно отделение, инотропна поддръжка или използване на дивайс, нараства с 82% (14% до 188%, $p = 0,011$). С повече на брой линии болничният престой се удължава средно от 5 на 8 дни ($p = 0,008$). След проведено лечение броят на В-линиите в белия дроб намалява от 6 на 4, като делът на пациентите с 0-3 В-линии нараства от 29,5 на 47,3%. Голям брой В-линии при изписването прогнозира неблагоприятен изход над 3 пъти на 60-и ден, почти три пъти на 90-и ден и 2 пъти на 180-и ден. Добавянето на ехографската находка от белия дроб към наличието на хрипове аускултаторно преди изписването подобрява прогностичната стойност, като AUC нараства от 0,528 на 0,653, $p = 0,033$. Тези резултати се потвърждават и от проучване в Мексико на 62-ма болни с ОСН [22]. То потвърждава допълнителната прогностична роля на В-линиите в белия дроб за вътреболнична смъртност, с чувствителност 57%, специфичност 86% и AUC 0,788.

Тези доказани ползи от УЗ изследване на белия дроб водят до това изследването да бъде включено в последната редакция на позицията на Европейската асоциация по СН (HFA) за образно изследване при ОСН [23]. При болни в критично състояние и с нестабилна хемодинамика се препоръчва фокусирано ехокардиографско изследване (FoCUS) плюс белодробен ултразвук. При спешни състояния такъв вид комбинирано образно изследване помага за разграничаване на отделните видове шок (обструктивен, кардиогенен, хиповолемичен или дистрибутивен) чрез идентифициране на тампонада, деснокамерна или левокамерна дисфункция, белодробни В-линии, тежка клапна дисфункция или хипердинамично малко сърце с малка вена кава инфериор. В тази ранна фаза на ОСН FoCUS е полезно за долавяне на значими структурни и функционални аномалии на камери или клапи. Когато задухът е придружен от гръдна болка, фокусираното ехографско изследване като първоначален тест може да помогне за диференциране на белодробна тромбоемболия, аортна дисекция или остър коронарен синдром. След стабилизиране на състоянието се препоръчва задълбочено ехокардиографско изследване, най-добре през първите 48 часа или в краен случай, и ако това е възможно, преди изписване на повечето болни с ОСН.

ue. [20] Evidence of the benefits of lung ultrasound has been accumulated in recent years. Simplified methods of examination of only 4 lung areas are offered which allows to be performed bedside. A study of 370 patients with AHF [21] found mean of 6 lung B-lines, from 0 to 18. For each increasing number of B-lines (up to 4, 5-9 and over 10), the risk of in-patient adverse outcome which includes death or deterioration with transferring to intensive care unit, inotropic maintenance, or use of a supporting device, increased by 82% (95%CI 14% to 188%, $p = 0.011$). Larger number of lines increased the hospital stay from an average of 5 to 8 days ($p = 0.008$). After treatment, the number of B-lines in the lung decreased from 6 to 4, and the proportion of patients with 0-3 B-lines increased from 29.5% to 47.3%. A large number of B-lines at discharge predicted an adverse outcome more than 3 times on day 60, almost three times on day 90, and 2 times on day 180. The addition of a lung ultrasound finding to the presence of crackles on auscultation prior to discharge improved the prognostic value, with the AUC increasing from 0.528 to 0.653, $p = 0.033$. These results were also confirmed by a study in Mexico in 62 patients with AHF [22]. It confirmed the additional prognostic role of B-lines in the lung for in-hospital mortality, with a sensitivity of 57% and a specificity of 86% and an AUC of 0.788.

These proven benefits of lung ultrasound examination lead to that this imaging modality was included in the latest position paper on imaging in HF of the European Association for HF (HFA) [23]. In critically ill patients with unstable haemodynamics, focused echocardiography (FoCUS) plus lung ultrasound is recommended. In emergencies, this type of combined imaging helps to differentiate between types of shock (obstructive, cardiogenic, hypovolemic, or distributive) by identifying tamponade, right ventricular or left ventricular dysfunction, lung B-lines, severe valvular dysfunction, or small hyperdynamic heart with small vena cava inferior. In this early phase of AHF, FoCUS is useful for detecting significant structural and functional abnormalities of chambers or valves. When the shortness of breath is accompanied by chest pain, focused ultrasound as an initial test may help to differentiate pulmonary thromboembolism, aortic dissection, or acute coronary syndrome. After condition is stable, a complete echocardiographic examination is recommended, preferably during the first 48 hours or, at least and if possible at all, before discharge of most patients with AHF. Cardi-

Размерите на сърдечните кухини, видът хипертрофия, фракцията на изтласкване (ФИ) и глобалният лонгитудинален стрейн са основни измервания при синдром на ОСН, като към това се добавя оценката на пълнещите налягания, белодробната хипертония и волемичният статус.

Биомаркерите остават основна част от диагностичния алгоритъм на ОСН. Сред тях основна роля имат утвърдени лабораторни показатели, като мозъчен натриуретичен пептид (BNP) и неговият N-терминален прекурсор (NT-proBNP). Ползата от него е не само при диагнозата на хроничната, но и при диагностицирането на ОСН. Наскоро проведено изследване при 314 болни с остро настъпил задух показва добра дискриминативна функция на NT-proBNP за разграничаване на диспнея в резултат на ОСН от такава поради друга причина [24], с C-индекс 0,79 (95% CI 0,73-0,86). Нивата на NT-proBNP очаквано са по-високи при болни с редуцирана ФИ в сравнение с тези със запазена ФИ ($p < 0,0001$). Добавянето на високочувствителния сърдечен тропонин Т (hs-cTnT) повишава диагностичната акуратност и C-статистиката нараства до 0,83. Натриуретичните пептиди са полезни също и за прогнозиране на декомпенсация на хронична СН. Въпреки че те са постоянно завишени в този случай, нарастване със 100% или повече може да подскаже за остро влошаване. [25] За болните с ОСН атриалният натриуретичен пептид е с добра прогностична и диагностична стойност. Наскоро обаче бе описано, че MR pro-ANP има сходна диагностична стойност за ранно откриване и на хронична СН [26].

Тропонините са протеини, свързани с регулиране на мускулната контракция в сърцето и другите мускули. Високочувствителните тропонини (hs Tn) са доказателство за миокардна увреда или некроза при болни с ОСН и са свързани с тежестта на протичането. Те успешно предсказват неблагоприятен изход и повишена смъртност [27]. Освен това тропонините са полезни за доказване на остър коронарен синдром като преципитиращ фактор за ОСН. Помагат и за насочване кои са високорисковите болни с остра белодробна емболия. В проучването BIOSTAT-CHF [28], hs-TnT е най-същественият предсказващ фактор за сърдечно-съдова (СС) смъртност, с C-индекс 0,73, но не и за не-СС смърт.

Невроендокринни биомаркери. Освен натриуретичните пептиди се търсят и други неврохуморални маркери на ОСН. В неголямо проучване на болни с ОСН се констатира, че плазмената ренинова активност (ПРА) изглежда има самостоятелна прогностична стойност за обща смъртност или рехоспитализация от СН (HR = 1,205, $p = 0,007$) [29]. Добавена към възраст, пол, ЛК ФИ и NTpro-BNP, ПРА значително подобрява предсказващата способност за този

ac cavity size, type of hypertrophy, ejection fraction (EF), and global longitudinal strain are the key measurements in AHF syndrome, and assessment of filling pressures, pulmonary hypertension, and volaemic status may be added.

Biomarkers remain a major part of the AHF diagnostic algorithm. Among them, established laboratory parameters such as brain natriuretic peptide (BNP) and its N-terminal precursor (NT-proBNP) play a key role. Its benefit is not only in the diagnosis of chronic, but also in the diagnosis of AHF. A recent study of 314 patients with acute dyspnoea showed good discriminant function of NT-proBNP to differentiate dyspnoea due to AHF or due to another cause [24], with a C-index of 0.79 (95% CI 0.73 0.86). NT-pro BNP levels, as expected, were higher in patients with reduced EF than in those with preserved EF ($p < 0.0001$). The addition of high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) increases diagnostic accuracy and C-statistics went up to 0.83. Natriuretic peptides are also useful for predicting decompensation of chronic HF. Although they are constantly elevated in this case, an increase of 100% or more may suggest of acute decompensation. [25] For patients with AHF, the atrial natriuretic peptide has better prognostic and diagnostic value. Recently, however, it has been described that MR pro-ANP has a similar diagnostic value for early detection of chronic HF [26].

Troponins are proteins that are involved in regulating muscle contraction in the heart and other muscles. High sensitivity troponins (hs Tn) are evidence of myocardial damage or necrosis in patients with AHF and are related to the course severity. They successfully predict an adverse outcome and increased mortality. [27] In addition, troponins are useful in diagnosing acute coronary syndrome as a precipitating factor for AHF. They also help to guide who are high-risk patients with acute pulmonary embolism. In the BIOSTAT-CHF study [28], hs-TnT was the most significant predictor of cardiovascular (CV) mortality, with a C-index of 0.73 but not for non-CV death.

Neuroendocrine biomarkers. In addition to natriuretic peptides, other neurohormonal markers of AHF are investigated. Plasma renin activity (PRA) seems to have an independent prognostic value for predicting HF mortality or rehospitalization (HR = 1.205, $p = 0.007$) in a small study of patients with AHF [29]. Added to age, sex, LV EF, and NTpro-BNP, PRA significantly improved the predictive power for this combined end-

комбиниран краен резултат след средно 2-годишно наблюдение. Изследването на оста ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2)/ангиотензин 1-7 (Ang 1-7)/MAS рецептор също е интересна научна цел. При болни, хоспитализирани с ОЧН, плазмените нива на ACE2 са значимо по-високи, а тези на Анг1-7 са по-ниски, отколкото при здрави контроли [30]. След оптимално лечение Анг1-7 продължават да са по-ниски в сравнение със здравите лица на 1-вия месец, докато в нивата на ACE2 вече не се наблюдава разлика. След 3 месеца всички разлики между болни с ОЧН и здравите индивиди изчезват. Има съобщения, че използването на рекомбинантен ACE2 може да е потенциално нова стратегия на лечение на СН [31].

Най-обещаващ от неврохуморалните биомаркери изглежда адреномодулинът (ADM) и неговият прекурсор MRproADM. ADM е пептид с вазодилатативни свойства, който запазва съдовия интегритет [32]. Биоактивният ADM е маркер на периферния оток [32, 33] и на остатъчната конгестия [34]. Същевременно той има добра прогностична стойност за неблагоприятни събития след изписване на болни с ОЧН [35]. MRproADM превъзхожда натриуретичните пептиди и hs-TnT за диагностициране на ОЧН при наличие на предсърдно мъждене, с диагностична акуратност 73,3% спрямо съответно 61,6% и 64,6% [36]. ADM може да е потенциален таргет за лечение, тъй като няколко малки проучвания за парентералното му приложение показват благоприятни хемодинамични промени с намаляване на систолното артериално налягане, на пулмо-капиллярно налягане и увеличаване на сърдечния индекс. Освен това е създадено моноклонално антитяло – adrecizumab, което селективно свързва ADM в интерстициалното пространство и го извлича в циркулацията, където запазените вазоактивни свойства на хормона могат да повлияят конгестията при ОЧН [32].

Изследва се и ролята на копептин [37], endothelin-1 [38], ghrelin [39] за клиничното протичане и прогнозата при болни с ОЧН.

Възпаление. След изясняването на ролята на възпалението в патогенезата на СН – остра и хронична, през последните години се засили интересът към различни маркери на възпалението и фиброзата при ОЧН. Това включва и търсене на ползата от по-основни лабораторни изследвания, като например кръвна картина. Лимфопенията е честа при болни с остра десностранна СН и портална конгестия – 69% от изследваните лица имат брой лимфоцити под долна граница на нормата [40]. Много ниският брой лимфоцити се асоциира с ехографски маркери за портална конгестия и деснокамерна дисфункция. Отношението неутрофили/лимфоцити при хоспитализацията на болни с ОЧН

point after a mean 2-year follow-up. The study of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)/angiotensin 1-7 (Ang 1-7)/MAS receptor axis is also an interesting scientific target. In patients hospitalized with AHF, plasma levels of ACE2 are significantly higher and those of Ang 1-7 are lower than in healthy controls [30]. After optimal treatment, Ang 1-7 remains lower than in healthy after 1 month, while there is no difference in ACE2 levels. After 3 months, all differences between patients with AHF and healthy controls disappear. It has been reported that the use of recombinant ACE2 may be a potentially new strategy in the treatment of HF. [31].

The most promising of the neurohumoral biomarkers appears to be adrenomodulin (ADM) and its precursor, MRproADM. ADM is a peptide with vasodilatory properties which preserves vascular integrity [32]. Bioactive ADM is a marker of peripheral oedema [32,33] and of residual congestion [34]. At the same time, it has a good prognostic value for adverse events after discharge of patients with AHF [35]. MRproADM is superior to natriuretic peptides and hs-TnT for the diagnosis of AHF in the presence of atrial fibrillation (AF), with a diagnostic accuracy of 73.3% versus 61.6% and 64.6%, respectively [36]. ADM may be a potential target for treatment, as several small studies on its parenteral administration have shown favourable hemodynamic changes with decrease in systolic blood pressure, pulmonary capillary pressure and an increase in cardiac index. In addition, a monoclonal antibody, Adrecizumab, has been developed that selectively binds ADM in the interstitial space and extracts it into the circulation where the preserved vasoactive properties of the hormone can affect congestion in AHF [32].

The role of copeptin [37], Endothelin 1 [38], ghrelin [39] for the clinical course and prognosis in patients with OCH is also studied.

Inflammation. After became clear the important role of inflammation in the pathogenesis of HF, acute and chronic, the interest in various markers of inflammation and fibrosis in patients with AHF has increased recently. This includes the benefits of basic laboratory tests, such as whole blood count. Lymphopenia is common in patients with acute right-sided HF and portal congestion – 69% of subjects have a lymphocyte count below the lower limit of normal [40]. Very low lymphocyte counts are associated with ultrasound markers for portal congestion and right ventricular dysfunction. The neutrophil / lymphocyte ratio at admission

със запазена ФИ, както и промяната му по време на лечение имат прогностична стойност за фатален изход за период от поне 2 години [41]. При мнозинството болни това отношение намалява по време на болничния престой. Многофакторният анализ на преживяемостта показва, че както отношението неутрофили/лимфоцити при постъпването (HR = 1,18; 95% CI 1,00-1,38, $p = 0,04$), така и абсолютната промяна по време на престоя (HR = 1,26; 95% CI 1,10-1,45, $p = 0,001$) имат допълваща функция към клинично изчисления риск за предсказване на фатален изход. Дори ширината на еритроцитното разпределение е с прогностична стойност за болните с ОСН и увеличава риска от смърт с 40%, като този показател корелира значимо негативно с нивата на хемоглобина и позитивно с С-реактивния протеин [42].

Редица инфламаторни цитокини показват връзка с ОСН. Нивото на С-реактивния протеин (CRP) над 25 mg/L диференцира добре възпалението като причина за ОСН при 69,4%, а под тази стойност в 80% няма данни за инфекция [43]. CRP > 10 mg/L при изписване от болница носи с 43% по-висок риск от фатален изход в рамките на 1 година при болни с ОСН (HR 1,43; 95% CI 1,19-1,71; $p < 0,001$), дори и след коригиране за други важни прогностични фактори. В същото време понижаване на CRP с поне 40% в хода на лечението на ОСН намалява 3-годишния риск от смъртност с 44% (HR 0,56; 95% CI 0,32-0,99) при болни със запазена ФИ, но не и при пациентите с намалена ФИ [45].

Интерлевкин-6 (ИИ-6) играе роля в патофизиологията на обострената СН. Високи изходни нива на ИИ-6 са свързани с повишена обща смъртност на 30-и и 180-и ден, но след корекция за други фактори връзката с фаталния изход се загубва [46]. По-изследвана е оста на инетрлевкин-1 (ИИ-1) и разтворимия супресор на туморогенезата 2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, sST2). Редица проучвания показват, че sST2 е с добра прогностична стойност при болни с редица сърдечно-съдови заболявания [47, 48], включително и при лица с ОСН [49, 50, 51]. Тези инфламаторни маркери имат роля за стратифициране на риска при болни с остра и хронична СН, както и за предсказване на фатален изход при болни със СН. Наскоро публикувано проучване доказва, че sST2 предсказва несърдечно-съдова и обща смъртност, докато нивата на BNP се асоциират само с повишен риск от сърдечно-съдов фатален изход [52]. Наши непубликувани данни също подкрепят тезата, че нивата на sST2 са значимо по-високи при болни, хоспитализирани за обострена СН, отколкото при лица с предсърдно мъждене или здрави контроли с повишен сърдечно-съдов риск.

of patients with AHF with preserved EF, as well as its change during treatment, have a prognostic value for fatal outcome for a period of at least 2 years [41]. In the majority of patients, this ratio decreases in hospital. Multivariate survival analysis showed that both the neutrophil/lymphocyte ratio at admission (HR = 1.18; 95% CI 1.00–1.38, $p = 0.04$) and the absolute change during hospital stay (HR = 1.26, 95% CI 1.10-1.45, $p = 0.001$) have a complementary function to the clinically calculated risk of predicting a fatal outcome. Even the width of the erythrocytes distribution has a prognostic value for patients with AHF and predicts an increased risk of death by 40%. This indicator correlates significantly negatively with hemoglobin levels and positively with C-reactive protein [42].

A number of inflammatory cytokines have been shown to be related to AHF. C-reactive protein (CRP) levels above 25 mg/L well differentiate inflammation as a cause of AHF in 69.4% and below this value in 80% there is no evidence of infection [43]. CRP > 10 mg/L at discharge shows 43% higher risk of fatal outcome within 1 year in patients with AHF (HR 1.43; 95% CI 1.19-1.71; $p < 0.001$), even after adjustment for other important prognostic factors. At the same time, a reduction in CRP of at least 40% during AHF treatment reduces the 3-year risk of mortality by 44% (HR 0.56; 95% CI 0.32-0.99) in patients with preserved EF, but not in patients with reduced EF. [45]

Interleukin-6 (ИИ-6) has a prominent role in the pathophysiology of acute HF. High baseline ИИ-6 levels are associated with increased overall mortality on days 30 and 180, but after correction for other factors, the association with fatal outcome is lost [46]. The axis of Interleukin-1 (ИИ-1) and the soluble suppressor of tumorigenicity 2 (sST2) is more investigated. A number of studies have shown that sST2 has a good prognostic value in patients with a number of cardiovascular diseases [47, 48], including patients with AHF [49, 50, 51]. These inflammatory markers have a role in the risk stratification in patients with acute and chronic HF, as well as in predicting fatal outcome in patients with HF. A recently published study showed that sST2 predicted non-cardiovascular and all-cause mortality, while BNP levels were only associated with an increased risk of cardiovascular death [52]. Our unpublished data also show that sST2 levels are significantly higher in patients hospitalized for acute HF than in patients with atrial fibrillation or healthy controls at moderate-to-high cardiovascular risk.

Galectin-3 е хормонален маркер на фиброзата и на възпалението. Неговата стойност е добре установена при болни с хронична СН, но напоследък той се оказва полезен и за предсказване на прогнозата при болни с ОСН. Метаанализ на данните от 18 проспективни проучвания с общо 7057 болни с ОСН [53] показва, че високите нива на galectin-3 са свързани с по-висок риск от обща смъртност (коригиран релативен риск RR 1,58; $p < 0,001$), от смъртност/рехоспитализации за СН (RR 1,68; $p < 0,001$), сърдечно-съдова смъртност (RR 1,29; $p = 0,04$), но не и за хоспитализации за СН (RR 1,24; $p = 0,25$).

Генни и други биомаркери

През последните години се търсят генетични маркери за повишен риск при болни с ОСН. Едно такова проучване е проведено при 322-ма болни, при които са изследвани полиморфизми на гените за теломера и теломеразата (TERC и TERT), както и за ролята на дължината на теломера на левкоцитите [54]. Установява се връзка между мутации в 4 SNP за TERC гена и общата смъртност. Доминантните типове са независимо свързани с неблагоприятен изход, а от рецесивните – 2 мутации за TERC и 1 за TERT са свързани с по-висока дългосрочна смъртност. Релативната дължина на левкоцитния теломер намалява с възрастта, но не е показател за разлика в смъртността между отделните групи и генотипове.

Редица микрорибонуклеинови киселини (РНК) са изследвани във връзка с ОСН. Това са малки не кодиращи РНК, които са свързани с редица клетъчни функции и физиологични процеси. Освен вътреклетъчно, те се експресират и в редица тъкани, като ендотел, миокард и фиброзна тъкан. Част от тях, като miRNA-1, miRNA-21 [55], miRNA-302 [56], miRNA-210 [57], exo-miR-92b-5p [58], miRNA 7i-5p, miRNA 18a-5p, miRNA 18b-5p, miRNA 223-3p, miRNA 301a-3p, miRNA 423-5p, miRNA652-3 [59], са полезни при диференциалната диагноза на ОСН, докато други, като miRNA 30d, miRNA 423-5p, miRNA 199a-3p, miRNA 21, miRNA 126 [59, 60], имат прогностична стойност. Адитивната им диагностична и прогностична стойност обаче отвъд стандартните биомаркери често е спорна и все още не е добре доказана.

Изследват се и други биомаркери с отношение към диагнозата и прогнозата на ОСН: sCD146 [61] като белег на конгестия, особено ценен при болни със СНзФИ; Annexin A1 също като маркер на конгестия [62]; CA125 [63-64], който се явява най-добре диференциращ показател между остра и хронична СН в проучването BIOSTAT-CHF [13].

Раработват се и многомаркерни модели за диагноза и прогноза на ОСН, но тяхната стойност в реалната клинична практика тепърва ще се доказва [13, 65, 66].

Galectin-3 is a humoral marker of fibrosis and inflammation. Its value is well established in patients with chronic HF but recently it has been proven to be useful for predicting the prognosis in patients with AHF, too. A meta-analysis of data from 18 prospective studies with a total number of 7,057 patients with AHF [53] showed that high galectin-3 levels were associated with a higher risk of all-cause mortality (corrected relative risk, RR 1.58; $p < 0.001$), of HF mortality or rehospitalizations (RR 1.68; $p < 0.001$), of cardiovascular mortality (RR 1.29; $p = 0.04$), but not for HF hospitalizations (RR 1.24; $p = 0.25$).

Genes and other biomarkers

Genetic markers for increased risk in patients with AHF have been sought recently. One such study was performed in 322 patients in whom telomere and telomerase gene polymorphisms (TERC and TERT) were studied, as well as the role of telomere length in leukocytes [54]. An association was established between mutations in the 4 SNPs for the TERC gene and total mortality. The dominant types were independently associated with an unfavourable outcome, and of the recessive ones, 2 mutations for TERC and 1 for TERT were associated with higher long-term mortality. The relative length of the leukocyte telomere decreases with age, but is not an indication for different mortality rates between groups and genotypes.

A number of micro ribonucleic acids (RNA) have been studied in association with AHF. These are small non-coding RNAs that are involved in a number of cellular functions and physiological processes. Besides intracellularly, they are also expressed in various number of tissues, such as endothelium, myocardium, and fibrous tissue. Some of them, such as miRNA-1, miRNA-21 [55], miRNA-302 [56], miRNA-210 [57], exo-miR-92b-5p [58], miRNA 7i-5p, miRNA 18a-5p, miRNA 18b-5p, miRNA 223-3p, miRNA 301a-3p, miRNA 423-5p, miRNA652-3 [59] are useful in the differential diagnosis of AHF, while others have prognostic value, such as miRNA 30d, miRNA 423-5p, miRNA 199a-3p, miRNA 21, miRNA 126 [59, 60]. Their additive diagnostic and prognostic value beyond standard biomarkers, however, is often controversial and still insufficiently explored.

Other biomarkers related to the diagnosis and prognosis of AHF have also been studied: sCD146 [61] as a sign of congestion, especially valuable in patients with HFpEF; Annexin A1 also as a reliable congestion marker [62]; CA125 [63-64], which proved to be the best differentiating indicator between acute and chronic HF in the BIOSTAT-CHF study [13].

Multi-marker models for the diagnosis and prognosis of AHF are also developed, but their value in real clinical practice has yet to be proven [13, 65, 66].

ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

За разлика от установената терапия при болни с хронична СН с намалена ФИ, където съществуват класове медикаменти за удължаване на живота и намаляване на хоспитализациите, то при терапията на ОСН все още лечението е с предимно симптоматичен ефект и няма медикамент с доказана прогностична стойност. През последните години се изпробват няколко такива средства – neseritide [67, 68], serelaxin [69], levosimendan [70], но без особен ефект. Последният опит е с интензивна вазодилативна стратегия през първите 48 часа и поддържана по време на болничния престой при болни с ОСН (GALACTIC) [71]. Интензифицираният режим не подобрява общата смъртност и рехоспитализациите след 180 дни – коригиран HR = 1,07; 95% CI 0,83-1,39, p = 0,59, но по-често води до странични ефекти, отколкото стандартната терапия. Все пак тези медикаменти имат ефект върху клиничното подобрене и качеството на живот, дори и да не променят значимо прогнозата. Освен това, умелото им приложение при определени групи болни би имало и по-съществен ефект. Метаанализ на венозно приложение на serelaxin през първите 16 часа след хоспитализация при над 6000 болни с ОСН и над 5000 контроли показва, че активното лечение редуцира с 23% влошаването в рамките на 5 дни, има положителен ефект върху бъбречна функция и намалява нивата на тропонини и BNP, но е без ефект върху продължителността на престоя, СС смъртност и рехоспитализациите [72]. Изчисленията показват, че приложението на serelaxin все пак понижава значимо общата смъртност с 13% (HR = 0,87, 95% CI 0,77-0,98, p = 0,026) след средно 4,5 месеца проследяване (1-6 месеца). Съвместно приложение на рекомбинантен човешки мозъчен натриуретичен пептид и натриев нитропрусид при 96 болни с ОСН води до значимо по-голяма 24-часова диуреза, до подобрене в клиничните симптоми и биохимичните показатели на възпалението, до повишаване на сърдечния индекс и редукция на пулмокапиллярното налягане, до значимо по-малко странични събития, при сходна 1-месечна смъртност [73]. Levosimendan вече 20 години е в клиничната практика и се оформя експертно мнение къде е най-голяма ползата от приложението му – предоперативно при значимо потисната левокамерна функция, периперативно при кардиогенен шок или при излизане от живото-поддържащи системи, остра сърдечна дисфункция при наличие на предхождащо лечение с бета-блокери или при исхемична кардиомиопатия и остър коронарен синдром [74, 75]. Трябва да се избягват или да се коригират състояние на хиповолемиа или

TREATMENT OF ACUTE HEART FAILURE

Unlike the established therapy in patients with chronic HF with reduced EF, where some drug classes prolong life and reduce hospitalizations, in the treatment of AHF the treatment is still mostly symptomatic and there is no drug with proven prognostic value. Several such agents have been tried in the last years – neseritide [67, 68], serelaxin [69], levosimendan [70], but without evident and significant effect. The last trial was with applying an intensive vasodilatory strategy in the first 48 hours and maintained during the hospital stay in patients with AHF (GALACTIC). [71] The intensified regimen did not improve total mortality and rehospitalizations after 180 days – adjusted HR = 1.07; 95% CI 0.83-1.39, p = 0.59, but more often lead to side effects than standard therapy. However, these drugs have an effect on clinical improvement and quality of life, even if they do not significantly change the prognosis. In addition, their skilful application in certain subgroups of patients would lead to a more significant effect. A meta-analysis of intravenous administration of Serelaxin in the first 16 hours after hospitalization in over 6,000 patients with AHF and over 5,000 controls showed that active treatment reduced worsening by 23% within 5 days, had a positive effect on renal function and reduced troponin and BNP levels, but had no effect on length of stay, CVD mortality and rehospitalizations [72]. Calculations show that administration of Serelaxin still significantly reduced all-cause mortality by 13% (HR = 0.87, 95% CI 0.77-0.98, p = 0.026) after a mean follow-up of 4.5 months). Co-administration of recombinant human brain natriuretic peptide and sodium nitroprusside in 96 patients with AHF resulted in a significantly greater 24-hour diuresis, in improvement in clinical symptoms and biochemical parameters of inflammation, in increased cardiac index and reduction of pulmonary capillary wedge pressure, at the expense of significantly fewer side events. The 1-month all-cause mortality was similar [73]. Levosimendan has been used in clinical practice for 20 years and an expert opinion has already been formed where the greatest benefit from its use is – preoperatively in significantly suppressed left ventricular function, perioperatively in case of cardiogenic shock or when weaning from life support systems, in acute cardiac dysfunction in the presence of previous treatment with beta-blockers or in ischemic cardiomyopathies and acute coronary syndrome [74, 75]. Hypovolaemia or hypokalaemia should

хипокалиемия по време на лечение с Levosimendan. Големи надежди в кардиостимулиращата терапия се възлагат на приложението на Istaroxime – нов медикамент с инотропни и луситропни свойства, който действа чрез едновременно блокиране на сарколемната Na⁺/K⁺ помпа и активиране на SERCA2 помпата. Проучването HORIZON-AHF [76] показва, че 24-часова инфузия с Istaroxime води до намаляване на отношението E/e' като мярка на диастолната дисфункция, подобрява ударния обем, намалява сърдечната честота и повишава дозозависимо систолното АН, понижава нивата на NTproBNP и чувството на задух при болни с ОЧН. И това на фона на добър профил на безопасност, без значими ритъмни нарушения или хипотония, като най-честите странични ефекти са гастроинтестинални оплаквания при по-високата доза и реакция на мястото на инфузията.

И тъй като специфичните средства не показват значим ефект, усилията са насочени към утвърждаване или отхвърляне на стари изпитани средства и до своевременното им приложение. Тъй като ОЧН е фенотипно различна, трудно ще се намери едно средство, което да пасне за всички случаи. Затова наред с навременната диагноза за причината за състоянието, е редно да се започне максимално бързо лечение според профила на болния – кислородотерапия в първите 10 min от постъпването при респираторен дистрес и хипоксемия, бримкови диуретици венозно в първите 6 часа при наличие на периферна конгестия и вливане на течности и вазоактивни средства при наличие на шок [77]. Преодоляване на конгестията и постигане на еуволемия е главна цел при лечение на ОЧН. Приложението на бримкови диуретици е основно средство за това. Европейската асоциация по СН публикува наскоро препоръки за лечение с диуретици [78], в които се дискутират основни принципи на патофизиологията и лечението на конгестията. Поставят се 3 основни цели: 1) постигане на пълноценна деконгестия без остатъчен обемен свръхтовар; 2) постигане на оптимални перфузионни налягания с оглед на адекватна органна перфузия; 3) поддържане на препоръчаните в ръководствата терапии, тъй като те могат да увеличат диуретичния отговор и да подобрят леталитета. Прилагането на диуретици трябва да става в адекватни дози от самото начало, което да е в рамките на 1-вия час от приемането в болница. Лечението започва след инициално изпразване на пикочния мехур. При нелекувани до момента с диуретици, се препоръчват дози, еквивалентни на поне 20-40 mg Furosemide. При вече лекувани в дома се започва с венозно 1-2 пъти домашната орална доза. Първоначалният ефект се оценява чрез измерване на почасова диуреза през следващите 6 часа или още по-добре,

be avoided or corrected during treatment with Levosimendan. Great hopes in contractile stimulating therapy are placed on the use of Istaroxime – a new drug with inotropic and lusitropic properties, which acts by simultaneously blocking the sarcolemma Na⁺/K⁺ pump and activating the SERCA2 pump. The HORIZON-AHF study [76] showed that a 24-hour infusion of Istaroxime reduced the E/e' ratio as a measure of diastolic dysfunction, improved stroke volume, decreased heart rate, and increased dose-dependently systolic blood pressure, decreased NTproBNP levels and shortness of breath in patients with AHF. And this agent proved to have a favourable safety profile, without significant arrhythmias or hypotension. The most common side effects were gastrointestinal at the higher dose and local reactions at the infusion site.

And since the specific medications do not show a significant effect, efforts are focused on the validation or rejection of old tested therapies and their timely application. Because the AHF is phenotypically different, it will be difficult to find a drug that fits to all cases. Therefore, along with the timely diagnosis of the condition cause, it is appropriate to start as soon as possible treatment according to the patient's profile – oxygen therapy in the first 10 minutes of admission in respiratory distress and hypoxemia, intravenous loop diuretics in the first 6 hours in peripheral congestion and infusion of fluids and vasoactive agents in the presence of shock [77]. Overcoming congestion and achieving euvolemia is the major goal in the treatment of AHF. The use of loop diuretics plays a major role in this task. The European HF Association has recently published recommendations for treatment with diuretics [78], which discuss basic principles of pathophysiology and treatment of congestion. There are 3 main goals outlined: 1) achieving a full decongestion without residual volume overload; 2) achieving optimal perfusion pressures for adequate organ perfusion; 3) maintenance of the therapies recommended in the guidelines, as they may increase the diuretic response and improve mortality outcome. Diuretics should be administered in adequate doses from the beginning within 1 hour of hospital admission. Treatment must commence after the initial urinary bladder emptying. For those not previously treated with diuretics, doses equivalent to at least 20-40 mg of Furosemide are recommended. In those already ambulatory treated, 1-2 times the home oral dose is started intravenously. The initial effect is assessed by measuring hourly urine output over the next 6 hours or, preferably, by examining the urine sodium in spot

чрез изследване на натрия в урината в моментна уринна проба след 2 часа. Неадекватен отговор се счита, ако часовата диуреза < 100-150 ml или количеството на натрия в урината е < 50-70 mEq/L след 2 часа. Тогава дозата на диуретика се удвоява. При постигане на диуреза 3-4 l/24 h се поддържа дозата на диуретика. При липса на адекватен отговор се удвоява дозата. Няма предпочитание за продължителна инфузия пред болусно интермитентно приложение на диуретика. Метаанализ на сравнителни клинични проучвания обаче показва значимо по-голяма средна денонощна уринна екскреция ($p < 0,001$) и загуба на тегло ($p = 0,04$) при постоянна инфузия в сравнение с интермитентно приложение, без разлика в нивата на серумните натрий, калий, креатинин и на други показатели [79]. Прави се извод, че изборът на режима на приложение на furosemide остава за лекуващия лекар, като и двата начина дават удовлетворителни резултати.

При неуспех от диуретичното лечение с бримков диуретик се предлага секвенциална комбинирана диуретична терапия. Един подходящ избор за това са минералкортикоидни рецепторни антагонисти (MPA). Използването на Spironolactone при обострена СН е описано още през 2015 г. от корейски изследователи [80], които в регистър от 1035 болни с ОСН и значимо бъбречно засягане намират, че Spironolactone понижава общата смъртност – 18,1% спрямо 24,9% в контролната група, $p = 0,028$. След корекция обаче за други рискови фактори на СН MPA вече не е самостоятелен предиктор на смъртността – HR = 0,974, $p = 0,88$. Поданализи все пак установяват полза при жени, при тези, които са използвали медикаментът преди това амбулаторно, при хронично бъбречно заболяване IIIb стадий, $K^+ < 5,0$ mmol/l. Висока доза Spironolactone 100 mg е приложена при 360 болни с ОСН за 96 часа в рандомизираното клинично изпитване ATHENA-HF [81, 82]. Това обаче не е довело до положителен ефект върху нито една крайна точка – симптоми на конгестия, нива на NTproBNP, влошаване на СН и обща смъртност. Добрата вест е, че приложението на висока доза MPA е безопасно по време на болничния престой, дори и при болни с умерено потисната бъбречна функция. Друго малко проучване на 80 болни [83] констатира по-значима натриуреза след прилагане на 25 mg Spironolactone по време на престоя, отколкото при изписване, без разлика в смъртност, хоспитализации и ниво на натриуретични пептиди. Ранното приложение на друг MPA – Eplerenone, при 300 болни с ОСН и ниска ФИ < 40% не редуцира значимо СС смъртност или хоспитализация след 6 месеца, но е безопасно [84]. Едно от обясненията за недостатъчната ефикасност е малката мощ на проучването за долавяне на СС инциденти.

sample after 2 hours. An inadequate response is considered if the hourly urine output is <100-150 ml or the amount of sodium in the urine is < 50-70 mEq/L after 2 hours. The dose of the diuretic is then doubled. When diuresis of 3-4 l/24 h is achieved, the dose of the diuretic is maintained. In the absence of an adequate response, the dose is doubled. There is no preference for continuous interveinal infusion over bolus intermittent application of loop diuretics. However, a meta-analysis of randomized comparative clinical trials showed significantly higher mean diurnal urinary excretion ($p < 0.001$) and weight loss ($p = 0.04$) with continuous infusion compared to intermittent administration, with no difference in serum levels of sodium, potassium, creatinine and other indicators [79]. It is concluded that the choice of the mode of administration of Furosemide remains with the attending physician, and that both methods give satisfactory results.

In case of failure of the loop diuretic treatment, sequential combined diuretic therapy may be offered. A reasonable first choice for this are mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs). The use of Spironolactone in acute HF was described in 2015 by Korean researchers [80], who in a register of 1,035 patients with AHF and significant renal impairment found that Spironolactone reduced overall mortality – 18.1% vs. 24.9% in the control group, $p = 0.028$. After correction for other important risk factors in HF, however, MRAs were no longer an independent predictor of mortality – HR = 0.974, $p = 0.88$. Analysis of the results in certain subgroups proved benefit in women, those who have previously used the drug in an outpatient setting, in stage IIIb chronic kidney disease, with $K^+ < 5.0$ mmol/l. A high dose of Spironolactone 100 mg was administered to 360 patients with AHF for 96 hours in the randomized clinical trial ATHENA-HF [81, 82]. However, this did not lead to a positive effect on any important endpoint – congestion symptoms, NTproBNP levels, worsening of HF and total mortality. The good news is that using high-dose MRAs is safe during the hospital stay, even in patients with moderate renal impairment. Another small study of 80 patients [83] found more significant natriuresis after administration of 25 mg Spironolactone in-hospital than given at discharge, with no effect on mortality, hospitalizations, and natriuretic peptide levels. Early administration of another MRAs, Eplerenone, in 300 patients with AHF and low EF < 40% did not significantly reduce CVD mortality or hospitalization after 6 months, but was showed a safe profile [84]. One possible explanation for the lack of efficacy is that the study was under-powered to detect CVD incidents.

Инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT2и) са медикаменти за лечение на захарен диабет тип 2, които са показали полза за намаляване на СС инциденти, включително и за хоспитализацията за СН. Вече има съобщения за успешно лечение на болни с хронична СН с този клас медикаменти за понижаване на смъртността и рехоспитализациите за СН, независимо от глюкозния им статус [85]. Естествен е интересът към приложението им и при болни с ОЧН, тъй като SGLT2 инхибиторите имат диуретичен ефект поради засилена натри- и глюкозурия в проксималния тубул на бъбреците. Много малко клинично изпитване с 80 болни с ОЧН, които са рандомизирани да получават 10 mg Empagliflozin/дневно за 30 дни или плацебо показва положителен ефект на медикамента върху комбинирана крайна цел вътреболнично влошаване на СН, рехоспитализация или смърт от СН след 60 дни – 10% спрямо 33%, $p = 0,014$ [86]. Освен това, Empagliflozin увеличава значимо диурезата до ден 4 от лечението в сравнение с плацебо. Не се намират разлики по отношение на индекса на диспнея, на редуцията на теглото като мярка за диуретичен отговор, в продължителността на престоя и в нивата на NTproBNP. Подпроучване установява фракционирано повишаване на глюкозурията с пик на 24-тия час от началото на лечението, без промяна в плазмените глюкозни нива, в натриурията и хлорната екскреция и в уринния осмоларитет [87]. Лечението с SGLT2i обаче покачва плазмения осмоларитет на 72-рия час и влошава гломерулната филтрация в началото на лечението, като последната се възстановява на 30-ия ден. Пациентите, които са подходящи за лечение с Dapagliflozin и са с диагноза остро декомпенсирана СН се оказват едва 27% от всички хоспитализирани болни. Те са имали изчислен по-нисък риск от смърт или рехоспитализация, отколкото неподходящите за лечение с Dapagliflozin. Лечението със SGLT2и намалява нуждата от и дозата на бримковия диуретик при възрастни болни с ОЧН и захарен диабет [89]. Очакват се с интерес резултатите от клиничното изпитване на Dapagliflozin при болни с ОЧН DICTATE-AHF [90].

Прилагането на вече установени терапии при СН рано в процеса на лечение, преди или непосредствено след дехоспитализация, показва значими ползи. Приложението на ангиотензин рецепторен антагонист и неприлизинов инхибитор Sacubitril/Valsartan при болни с остро декомпенсирана СН по време на болничния им престой води до по-значимо спадане на нивата на NTproBNP в сравнение с Enalapril след 8 седмично наблюдение, при еднакво влошаване на бъбречната функция, поява на хипотония, ангиоедем и хиперкалиемия [91]. Наблюдават се по-малко случаи на смърт или хоспитализации за

Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) are medications created for the treatment of type 2 diabetes that have shown to be beneficial in reducing CVD incidents, including hospitalization for HF. Successful treatment of patients with chronic HF with this class to reduce mortality and rehospitalizations for HF, regardless of their glucose status, has already been reported [85]. There is a natural interest in their use in patients with AHF, as SGLT2 inhibitors have a diuretic effect due to increased natriuria and glucosuria in the proximal tubule of the kidneys. A small clinical trial of 80 patients with AHF who were randomized to receive 10 mg Empagliflozin/day for 30 days or comparative placebo showed a positive effect of the medication on the combined endpoint of in-hospital worsening of HF, rehospitalization or death from HF after 60 days – 10% vs 33%, $p = 0.014$ [86]. In addition, Empagliflozin significantly increased diuresis by day 4 of treatment compared with placebo. There were no differences in dyspnoea index, weight reduction as a measure of diuretic response, length of stay, and NTproBNP levels. A sub-study found a fractional increase in glucosuria with a peak at 24 hours from the start of the treatment, with no change in plasma glucose levels, in sodium and chloride excretion, and in urinary osmolality [87]. SGLT2i treatment increased plasma osmolality at 72 hours and worsened glomerular filtration rate at baseline, but the latter recovered on day 30. Only 27% of all hospitalized patients fulfilled the eligibility criteria for treatment with Dapagliflozin and were diagnosed with acute decompensated HF. They had a baseline lower risk of death or rehospitalization than Dapagliflozin unsuitable patients. SGLT2i treatment reduced also the need for and the dose of loop diuretic in adult patients with AHF and diabetes mellitus [89]. The results from the clinical trial DICTATE-AHF in patients with AHF treated with Dapagliflozin are expected with interest [90].

The use of already established therapies for HF early in the treatment process, before or immediately after discharge, shows significant benefits in patients with AHF, too. Administration of the angiotensin II receptor antagonist and neprilysin inhibitor Sacubitril/Valsartan to patients with acute decompensated HF during their hospital stay resulted in a more significant decrease in NTproBNP levels compared to Enalapril after 8 weeks of follow-up, with the same rate of deterioration in renal function. of hypotension, angioedema, and hyperkalaemia [91]. Fewer deaths or hospitalizations for HF were observed (hazard ratio 0.58;

CH (HR 0,58; 95% CI 0,39-0,87; $p = 0,007$), само на хоспитализации за CH (rate ratio 0,64; 95% CI 0,42-0,97; $p = 0,037$) или на комбинирана крайна точка, която включва още и използване на ЛК дивайси и включване в листата на чакащи за трансплантации (HR 0,58; 95% CI 0,40-0,85; $p = 0,005$) [92]. Откритото продължение на проучването PIONEER-HF с още 4 седмици е довело до по-нататъшно понижение на нивата на NTproBNP в рамото на Sacubitril/Valsartan със 17%. Още по-осезаемо е било то в групата, която първоначално е била на Enalapril и е преминала на Sacubitril/Valsartan, където за 4 седмици е постигнато понижение на NTproBNP с 37% [93]. Ефектите върху комбинираната крайна цел се запазват и след 12 седмици, с понижение на риска с 31% – HR 0,69; 95% CI 0,49-0,97; $p = 0,03$. Клиничните ползи са независимо от достигната доза Sacubitril/Valsartan и Enalapril [94] или от изходния риск на болните, свързан с изходно систолно АН, бъбречна функция, нива на NTproBNP, предходни хоспитализации за СН, използване на инотропни средства и др. [95]

Използване на бета-блокери (ББ) при болни с ОСН е спорно и има разногласие кога те могат да се включат и при кои категории болни. Анализ на данните от регистър на ОСН в Корея [96], който включва 5625 болни, установява, че включване на бета-блокери преди изписване от болница повлиява благоприятно общата 5-годишна смъртност при болните с редуцирана ФИ, независимо от нивата на натриуретичните пептиди. При болните с междинна ФИ, приемът на този клас медикаменти няма значение за смъртността. Най-интересен е резултатът при болните със запазена ФИ. Установява се протективен ефект от лечение с ББ при болните с най-високи нива на натриуретични пептиди – HR: 0,62; 95% CI 0,39-0,98; $p = 0,040$, но той се изгубва при по-ниските нива на натриуретични пептиди. Същият регистър установява връзката между приема на ББ и прогнозата при болни с ОСН и предсърдно мъждене (ПМ) [97]. Интересен е изводът, че при болни с намалена ФИ няма полза от приема на ББ, докато при тези със запазена ФИ и наличието на ББ при изписването води до по-нисък риск от 6-месечна (HR 0,38; 95% CI 0,20-0,74) и 1-годишна смъртност (HR 0,53; 95% CI 0,34-0,82).

Предсърдното мъждене е често срещана преципитираща причина за възникване на ОСН. Затова Европейското дружество публикува през 2020 г. становище за поведение при болни с ПМ и ОСН [98]. Този документ е насочен към идентифициране и лечение на ПМ, което допълнително влошава клиничния ход на ОСН. Подчертава се, че патофизиологичните механизми на двете състояния взаимно се поддържат и създават порочен кръг. Предпочитан медикамент за контрол на сърдечната честота

95% CI 0.39-0.87; $P = 0.007$), only hospitalizations for HF (rate ratio, 0.64; 95% CI 0.42–0.97; $P = 0.037$) or in combined endpoint, which also included the use of LV devices and inclusion in the transplantation waiting list (hazard ratio 0.58; 95% CI 0.40-0.85; $P = 0.005$) [92]. The open extension of the PIONEER-HF study for another 4 weeks resulted in a further decrease in NTproBNP levels in the Sacubitril/Valsartan arm by 17%. It was even more noticeable in the group that was originally on Enalapril and was switched to Sacubitril/ Valsartan after the end of the double-blind follow-up, where NTproBNP was reduced by 37% in 4 weeks more [93]. The effects on the combined endpoint persisted after 12 weeks, with a risk reduction of 31% – hazard ratio 0.69; 95% CI 0.49-0.97; $P = 0.03$. The clinical benefits are independent of the Sacubitril/ Valsartan and Enalapril dose [94] or of the baseline risk of patients which was associated with baseline systolic blood pressure, renal function, NTproBNP levels, previous HF hospitalizations, use of inotropic agents, and others. [95]

The use of beta-blockers (BB) in patients with AHF is controversial and there is disagreement as to when they may be initiated and in which patients. Analysis of data from the AHF registry in Korea [96], which included 5,625 patients, found that the initiation pre-discharge of beta-blockers had a beneficial effect on overall 5-year mortality in patients with reduced EF, regardless of natriuretic peptide levels. In patients with mid-range EF, the intake of this class of medication does not affect mortality rates. The most interesting result is in patients with preserved EF. A protective effect of BB treatment was established in patients with the highest levels of natriuretic peptides – hazard ratio: 0.62; 95% CI 0.39-0.98; $P = 0.040$, but it is lost at lower levels of natriuretic peptides. The same registry established the relationship between BB intake and prognosis in patients with AHF and atrial fibrillation (AF) [97]. It is interesting to note that in patients with reduced EF there is no benefit from taking BB, while in those with preserved EF the presence of BB at discharge lead to a lower risk of 6-month (HR 0.38; 95% CI 0, 20-0.74) and 1-year mortality (HR 0.53; 95% CI 0.34-0.82).

Atrial fibrillation is a common precipitating cause of AHF. Therefore, in 2020, the European Society published an opinion statement paper on behaviour in patients with AF and AHF [98]. This document is aimed at the identification and treatment of AF, which further worsens the clinical course of AHF. It is emphasized that the pathophysiological mechanisms of the two conditions are mutually supportive and create a vicious circle. The drug of choice for heart rate or rhythm control is amiodarone intravenously. In hemo-

или на сърдечния ритъм е амиодарон венозно. При хемодинамично нестабилни болни се предпочита електрическо кардиоверзио за възстановяване на синусовия ритъм. По принцип, при болни с ОСН се предпочита тактиката на контрол на ритъма. Поддържането на ритъма може да стане чрез медикаментозно лечение – амиодарон или дофетилид, или чрез аблация. За разлика от ХСН няма много данни за ползата от катетърна аблация при болни с ОСН. Показанията и успеваемостта зависят от типа на ПМ и от етиологията на СН. За превенция на мозъчния инсулт се прави оценка на емболичния и хеморагичния риск по познатите правила, като в острата фаза се прилага хепарин, за предпочитане нискомолекулен, а в дългосрочен план се предпочитат ДОАК пред ВКА. И тук се предлага ABC стратегията за поведение при ПМ и ОСН.

Анемията е често срещана при болни с ОСН. В проучване при 3279 болни с ОСН се установява честота на анемичния синдром 45,4% [99]. Анемичните пациенти имат по-висока 1-годишна смъртност (38 спрямо 27%, $p < 0,0001$) и 1-годишна честота на рехоспитализации (63% спрямо 56,7%, $p < 0,0001$). Коригираната за други фактори асоциация между ОСН и анемия е с 28% по-висока за смърт и с 13,6% за рехоспитализация след 1 година. Приложението на ферикарбоксималтоза венозно преди дехоспитализацията в необходими дози до 24 седмици е тествано при болни с ОСН с ФИ < 50% и железен дефицит в проучването AFFIRM-AHF. Това лечение води до значимо намаление на рехоспитализациите по повод на СН с 26% ($p = 0,013$), почти значимо намаляване на СС смърт или хоспитализации с 20% ($p = 0,05$), но няма ефект за намаляване на СС смъртност ($p = 0,81$). В групата с ферикарбоксималтоза са загубени по-малко дни в резултат на хоспитализация за СН или смърт от ССЗ, отколкото в плацебо-групата – 369 дни/100 човекогодини спрямо 548/100; RR 0,67, 95%CI 0,47-0,97; $p = 0,035$. В групата с активно лечение се наблюдават по-малко на брой странични инциденти – 45 спрямо 51% [100]

При персиситране на конгестията въпреки оптималното медикаментозно лечение или при развиване на диуретична резистентност, се прилагат механични методи за лечение. Ультрафилтрацията (УФ) е един от тях, но методът е показал променлив успех през годините. Последно проучване е CARESS-HF [101], което показва, че УФ води до по-голяма загуба на течности, обща и нетна, и на тегло, отколкото диуретичната терапия. За сметка на това, УФ намалява по-значимо серумния натрий, повишава повече нивата на серумния креатинин и урея и води до по-голяма плазмена ренинова активност и по-ниски нива на серумни бикарбонати. На 60-ия ден посочените разлики се изгубват. Поданализ на резултатите от

dynamically unstable patients, electrical cardioversion is preferred to restore sinus rhythm. In general, rhythm control is the preferred strategy in patients with AHF. Rhythm maintenance can be done by medication – amiodarone or dofetilide, or by catheter ablation. Unlike CHF, there is little evidence of the benefit of catheter ablation in patients with AHF. The indications and success depend on the type of AF and the etiology of HF. For the prevention of stroke, the embolic and haemorrhagic risk is assessed according to the well-known rules. In the acute phase, Heparin is used, preferably low molecular weight, and for long-term treatment DOAC are preferred to VKA. Here, too, the ABC strategy for behaviour in AF and AHF is the leading one.

Anaemia is common in patients with AHF. A study of 3,279 patients with AHF found an incidence of anaemic syndrome of 45.4% [99]. Anaemic patients had a higher 1-year mortality (38 vs. 27%, $p < 0.0001$) and a higher 1-year rehospitalization rate (63% vs. 56.7%, $p < 0.0001$). The corrected association between AHF and anaemia was 28% higher for death and 13.6% higher for rehospitalization after 1 year. The intravenous administration of ferricarmaltose before dehospitalization at the required doses for up to 24 weeks was tested in the AFFIRM-AHF study in patients with AHF with an EF < 50% and iron deficiency. This treatment resulted in a significant reduction in HF rehospitalizations by 26% ($p = 0.013$), an almost significant reduction in CVD deaths or hospitalizations by 20% ($p = 0.05$), but had no effect on reducing CVD mortality ($p = 0.81$). In the ferricarmaltose group, fewer days were lost as a result of hospitalization for HF or death from CVD than in the placebo group – 369 days/100 man-years vs. 548/100; RR 0.67, 95% CI 0.47-0.97; $p = 0.035$. In the active treatment group there were fewer side events – 45% vs. 51%. [100]

In case of persistence of congestion, despite optimal medical treatment or in case of development of diuretic resistance, mechanical methods of treatment are applied. Ultrafiltration (UF) is one of them, but the method has shown variable success over the years. A recent study, CARESS-HF [101], showed that UF resulted in greater total and net fluid loss and weight loss than diuretic therapy. In contrast, UF significantly reduced serum sodium, increased serum creatinine and urea levels, and resulted in higher plasma renin activity and lower serum bicarbonate levels. On the 60th day, these

CARESS-HF сочи [102], че ефектите се модулират от вида на СН. Тези с ФИ > 40% са имали по-значимо влошаване на бъбречната функция, независимо от обема на отделената течност. Болните с най-голям обем на извличане на течности в рамките на първите 24 h и с ФИ > 40% имат по-голяма честота на неблагоприятни клинични изходи, като смърт, рехоспитализация или посещение в спешно звено. Метаанализ на данни от 8 проучвания на общо 801 болни с ОЧН показва, че УФ води до по-голяма нетна загуба на течности – средна разлика 1372,5 ml, $p < 0,001$, на тегло – средно 1,59 kg, $p < 0,001$ [103]. В сравнение с диуретиците, този метод на деконгестия показва по-малко влошаване на СН (OR 0,63, 95% CI 0,43-0,94, $p = 0,022$) и рехоспитализации за СН (OR 0,54, 95%CI 0,36-0,82, $p = 0,003$), без данни за влошаване на бъбречната функция и без значим ефект върху смъртността.

УСТРОЙСТВА ПРИ ОСТРА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Поради невъзможността на медикаментозното лечение да постигне всички цели в лечението на ОЧН едновременно или това е за сметка на влошаване на други показатели, през последните години се търсят по-агресивни стратегии, като временни системи за подпомагане на циркулацията (ВПЦ), които се стремят да постигнат оптимално хемодинамично състояние [104].

Въпреки неблагоприятните резултати от приложението на интрааортна балонна помпа (ИАБП) при болни с кардиогенен шок, което доведе до промяна в методичните ръководства с препоръка да не се използват или по-скоро да не се използват, все пак има подгрупи болни, при които приложението на ИАБП показва позитивни резултати. Това са пациенти в тежка коронарна патология и високо рискови ПКИ. Проспективно наблюдение на 300 болни, както и метаанализ показват ползата от процедурата при високорискови болни с ПКИ и намаляване на дългосрочната обща смъртност. Друго приложение е за подобряване на органната и тъканната перфузия едновременно с кардиопулмонален байпас по време на коронарна байпас операция. Няколко съобщения показват полза при добавяне на ИАБП към вено-артериална екстракорпорална мембранна оксигенация (ВА-ЕКМО), но други не намират допълнителна полза от добавянето на ИАБП към ВА-ЕКМО. Така че са необходими бъдещи проучвания за изясняване на този въпрос.

Интерес представлява и пулсативната катетърна помпа iVAC, която е минимално инвазивно пневматично циркулаторно асиситращо устройство, което осигурява циркулаторна подкрепа от 2-3 l/min и

differences are lost. Sub-analysis of the CARESS-HF results showed [102] that the effects were modified by the type of HF. Those with EF > 40% had a more significant deterioration in renal function, regardless of the volume of fluid excretion. Patients with the highest volume of fluid extraction within the first 24 hours and with EF>40% had a higher incidence of adverse clinical outcomes, such as death, rehospitalization, or emergency department visits. A meta-analysis of data from 8 studies with total of 801 patients with AHF showed that UV lead to greater net fluid loss – mean difference 1372.5 ml, $p < 0.001$, weight loss – average -1.59 kg, $p < 0.001$ [103]. In comparison with diuretics, this method of decongestion showed less deterioration of HF (OR 0.63, 95% CI 0.43-0.94, $p = 0.022$) and rehospitalizations for HF (OR 0.54, 95% CI) 0.36-0.82, $p = 0.003$), with no evidence of further worsening of renal function and no significant effect on mortality.

DEVICE-BASED THERAPY IN ACUTE HEART FAILURE

Due to the failure of drug treatment to achieve all goals in the treatment of AHF simultaneously or because this is at the expense of deterioration of other indicators, in recent years more aggressive strategies are being investigated, such as temporary circulatory support systems (TCS), which aims to achieve an optimal hemodynamic state [104].

Despite the unfavourable results of the use of an intra-aortic balloon pump (IABP) in patients with cardiogenic shock, which led to a change in the guidelines with a recommendation not to use or better not use, there are still subgroups of patients in whom IABP shows positive results. These are patients with severe coronary pathology and high-risk PCI. Prospective follow-up of 300 patients as well as a meta-analysis showed the benefit of the procedure in high-risk patients after PCI and a reduction in long-term overall mortality. Another application is to improve organ and tissue perfusion simultaneously with cardiopulmonary bypass during coronary graft surgery. Several reports have shown benefits in adding IABP to veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation (VA-ECMO), but others have not found additional benefit from adding IABP to VA-ECMO. Future research is needed to clarify this issue.

Of interest is also the pulsatile catheter pump iVAC, which is a minimally invasive pneumatic circulatory assist device that provides circulatory support of 2-3 l/min and reduces the afterload of the LV during systole.

намалява насрещния товар на ЛК по време на систола. iVAC е заема междинно място между ИАБП и конвенционалните ЛК асистиращи устройства. Предимство е, че се имплантира чрез достъп през дясна аксиларна артерия. Пилотно проучване при 14 болни с висок риск от ПКИ са оказали ефективна поддръжка при 100% ангиографски успешна манипулация [105]. В момента се провежда по-значимо проучване, което да разкрие евентуални ползи от методиката при болни, които подлежат на комплексни ПКИ.

По отношение на традиционните средства за ЛК асистиране, има тенденция за минимизиране на размерите и на достъпа – вече и през феморална или аксиларна артерия (Impella 2,5) или транскавалното (Impella 5). Дори са създадени устройства и за подкрепа на дясната камера, с достъп през вена феморалис (Impella RP). Устройствата могат да се комбинират и с ВА-ЕКМО, като се осигурява ефективно камерно отбремняване при по-малко инвазивен подход. Резултатите показват подобрена преживяемост и намалена нужда от инотропна поддръжка при болни с кардиогенен шок, без увеличаване на честотата на страничните събития [106]. Други системи за ЛК асистиране са Tandem Heart – перкутарно камерно асистиращо устройство с екстракорпорална центрофугираща помпа с постоянен дебит, която е лявопредсърдна-фемороартериална система, заобикаляща ЛК, и Protec Duo – двойно луменна канюла дясно предсърдие-артерия пулмоналис, която се имплантира през вътрешна югуларна вена и отбремнява ДК [104].

Друга група устройства все още са в процес на изследвания. Те въздействат върху различни патогенетични механизми на ОЧН и различните класове се обединяват с акронима DRI2P2S [107]. Различните системи имат за цел: **дилатация** (спланхникова нервна модулация с катетърно блокиране); **отстраняване на обем течност** (removal R) с аквафереза и перитонеална диализа; **инотропизъм** чрез стимулиране на кардиачния плексус в дясната пулмонална артерия или лявата брахиоцефална вена; **интерстициум** чрез катетърно дрениране на лимфата от дуктус торакикус; **вазопресори**, които подобряват реналната перфузия и налягането в артерия пулмоналис (Pushers P) чрез поставяне на помпи в дистална аорта; **отбремняващи** (Pullers P) чрез директно намаляване на централно венозно налягане посредством устройства за интермитентно оклудиране на горна празна вена, супраренални помпи в долна празна вена или инфраренално фиксиращи оклузивни катетри на долна празна вена; **селективно** (S) доставяне чрез катетър на краткодействащи вазодилататори интравенално, например папаверин или фенолдопам (допамин-1 рецепторен агонист), които подобряват перфузията на бъбрека и урин-

iVAC may be classified between IABP and conventional LV assist devices (LVAD). The advantage is that it is implanted by access through the right axillary artery. A pilot study in 14 patients at high risk of PCI provided effective support in 100% angiographic success [105]. A larger study is going on to reveal the potential benefits of the methodology in patients who are subject to complex PCI.

With regard to traditional means of LV assistance, there is a trend to minimize the size and the access – now through the femoral or axillary artery (Impella 2,5) or trans-caval (Impella 5). There are even devices for supporting the right ventricle, with access through the femoral vein (Impella RP). The devices can also be combined with VA-ECMO, ensuring effective ventricular unloading with a less invasive access. The results show improved survival and reduced need for inotropic support in patients with cardiogenic shock, without increasing the incidence of adverse events [106]. Other LVAD systems are Tandem Heart, a percutaneous ventricular assist device with a constant-flow extra-corporeal centrifugal pump that is a left atrial-femoroarterial system that bypasses the LV, and Protec Duo, a double-lumen cannula in right atrium-pulmonary artery which is implanted through the internal jugular vein and bypasses RV [104].

Another group of devices is still under constant research. They affect different pathogenetic mechanisms of AHF and the different classes are combined with the acronym DRI2P2S [107]. The different systems aim at: **Dilatation** (D) through splanchnic nerve modulation with catheter based blocking); **Removal of fluid volume** (R) by aquapheresis and peritoneal dialysis; **Inotropic** effect (I1) by stimulation of the cardiac plexus in the right pulmonary artery or left brachiocephalic vein; **Interstitialium** (I2) by catheter drainage of lymph from the ductus thoracicus; **Vasopressors** that improve renal perfusion and pulmonary artery pressure (Pushers P1) by placing pumps in the distal aorta; **Pullers** (P2) by direct reduction of central venous pressure by means of intermittent occlusion of the superior vena cava, suprarenal pumps in the inferior vena cava or infrarenal fixed occlusive catheters in the inferior vena cava; **Selective** (S) delivery of short-acting vasodilators intravenally, for example papaverine or fenoldopam (dopamine 1 receptor agonist), which improve renal perfusion and urinary production without showing systemic side effects. Se-

ната продукция, без изява на системните странични ефекти. Селективното прилагане на фенолдопам се изпробва и за намаляване на риска и честотата на контраст-индуцираната нефропатия.

Използването на устройства за лечение на ОСН е бързоразвиваща се научна тенденция, която има нужда от натрупване на повече доказателства за потенциалните ползи на създадените различни устройства или за създаване на нови. С изчерпването на медикаментозните възможности това става цел на бъдещи открития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОСН е фенотипно разнороден синдром, който е резултат от редица заболявания и има разнообразни преципитиращи фактори. Прогнозата при него е все още лоша, затова своевременната диагноза е от особено значение. Предлагат се бързи методи и алгоритъм на поведение, които да улеснят диагностичния процес. Изследват се различни биомаркери, които имат различно диагностично и прогностично значение. В лечението на ОСН няма големи пробиви през последните години, като преобладават терапевтичните неуспехи. Независимо от лечението, обаче, своевременната и пълна деконгестия е от изключително важно значение. Прилагането рано на медикаменти, доказали своята ефективност при болни с хронична СН, помага за подобряване на прогнозата и на симптомите при болните. В бъдеще все повече ще се развиват устройства, които, самостоятелно или в комбинация с лекарствена терапия да постигнат целите на лечението на болните с ОСН.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография / References

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
2. Braunwald, E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1: 1-20.
3. Savarese G, Lund L. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017; 3(1): 7-11.
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-1619.
5. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 772-777.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-e90.

The use of devices for the treatment of AHF is a rapidly evolving scientific direction that needs to accumulate more evidence of the potential benefits of the various devices already created or to create new ones. With the decreasing of medical treatment possibilities, this becomes the goal of future success.

CONCLUSIONS

AHF is a phenotypically heterogeneous syndrome that results from a number of diseases and has a variety of precipitating factors. Its prognosis is still poor, so timely diagnosis is especially important. Fast applied methods and an algorithm of behaviour are offered to facilitate the diagnostic process. Different biomarkers that have varying diagnostic and prognostic significance are studied. There have been no major breakthroughs in the treatment of AHF in recent years, with therapeutic failures predominating. Regardless of the treatment, however, timely and complete decongestion is extremely important. Early administration of drugs that are proven effective in patients with chronic HF helps to improve the prognosis and symptoms in patients. In the future, more devices will be developed that, alone or in combination with drug therapy, will achieve the goals of the treatment of patients with AHF.

No conflict of interest was declared

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-e90.

7. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 91-95.
8. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3(6):573-580.
9. McMurray JJ, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J* 2002; 4(suppl D): D50-D58
10. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ.* 2019; 364: I223. doi: 10.1136/bmj.I223.
11. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine--short version. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1958-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehv066.

12. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 16. doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7
13. Davison BA, Senger S, Sama IE, et al. Is acute heart failure a distinctive disorder? An analysis from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(1): 43-57.
14. Sokolska JM, Sokolski M, Zymliński R, et al. Distinct clinical phenotypes of congestion in acute heart failure: characteristics, treatment response, and outcomes. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3830-40. doi: 10.1002/ehf2.12973.
15. Mulla W, Klempfner R, Natanzon S, et al. Female gender is associated with a worse prognosis amongst patients hospitalised for de-novo acute heart failure. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e13902. doi: 10.1111/ijcp.13902
16. Blumer V, Greene SJ, Wu A, et al. Sex differences in clinical course and patient-reported outcomes among patients hospitalized for heart failure. *JACC Heart Fail* 2021;9:336-345.
17. Kobayashi M, Watanabe M, Coiro S, et al. Mid-term prognostic impact of residual pulmonary congestion assessed by radiographic scoring in patients admitted for worsening heart failure. *Int J Cardiol.* 2019; 289: 91-98. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.091
18. Kobayashi M, Bercker M, Huttin O, et al. Chest X-ray quantification of admission lung congestion as a prognostic factor in patients admitted for worsening heart failure from the ICALOR cohort study. *Int J Cardiol.* 2019; 299:192-198. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.062
19. Kobayashi M, Douair A, Duarte K, et al. Diagnostic performance of congestion score index evaluated from chest radiography for acute heart failure in the emergency department: A retrospective analysis from the PARADISE cohort. *PLoS Med.* 2020;17(11): e1003419. doi: 10.1371/journal.pmed.1003419.
20. Johannessen Ø, Myhre PL, Omland T. Assessing congestion in acute heart failure using cardiac and lung ultrasound – a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(2):165-176. doi: 10.1080/14779072.2021.1865155.
21. Platz E, Campbell RT, Claggett B, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Heart Fail.* 2019;7(10):849-858. doi: 10.1016/j.jchf.2019.07.008.
22. Araiza-Garaygordobil D, Gopar-Nieto R, Martínez-Amezúa P, et al. Point-of-care lung ultrasound predicts in-hospital mortality in acute heart failure. *QJM.* 2021; 114(2): 111-116. doi: 10.1093/qjmed/hcaa298.
23. Čelutkienė J, Lainscak M, Anderson L, et al. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(2): 181-195. https://doi.org/10.1002/ehf.1678
24. Berge K, Lyngbakken MN, Myhre PL, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute heart failure: Data from the ACE 2 study. *Clin Biochem.* 2021;88:30-36. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.11.009.
25. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 715-731
26. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1219-1227.
27. Spoletini I, Coats AJS, Senni M, Rosano GMC. Monitoring of biomarkers in heart failure, *Eur Heart J Suppl* 2019; 21(Suppl._M): M5-M8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz215
28. Ferreira JP, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular death distinction: the utility of troponin beyond N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Findings from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(1): 81-89. https://doi.org/10.1002/ehf.1654
29. Park BE, Yang DH, Kim HJ, et al. Incremental Predictive Value of Plasma Renin Activity as a Prognostic Biomarker in Patients with Heart Failure. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(42): e351. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e351.
30. Hisatake S, Kiuchi S, Kabuki T et al. The serum angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) concentrations after optimal therapy for acute decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Biosci Rep.* 2020; 40(6): BSR20192701. doi: 10.1042/BSR20192701.
31. Oudit GY, Penninger JM. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 as a new renin-angiotensin system peptidase for heart failure therapy. *Curr Heart Fail Rep.* 2011; 8(3): 176-83. doi: 10.1007/s11897-011-0063-7.
32. Voors AA, Kremer D, Geven C, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):163-171. doi: 10.1002/ehf.1366.
33. Molvin J, Jujic A, Navarin S, et al. Bioactive adrenomedullin, proenkephalin A and clinical outcomes in an acute heart failure setting. *Open Heart.* 2019; 6(2): e001048. doi: 10.1136/openhrt-2019-001048.
34. Kremer D, ter Maaten JM, Voors AA. Bio-adrenomedullin as a potential quick, reliable and objective marker of congestion in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1363-1365.
35. Pandhi P, Ter Maaten JM, Emmens JE, et al. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(4): 683-691. doi: 10.1002/ehf.1693.
36. Kuan WS, Ibrahim I, Chan SP, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin outperforms N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in the presence of atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(4): 692-700. doi: 10.1002/ehf.1660.
37. Winther JA, Brynildsen J, Høise AD, et al. Prognostic and diagnostic significance of copeptin in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 study. *Respir Res.* 2017;18(1):184. doi: 10.1186/s12931-017-0665-z.
38. Zymliński R, Sierpiński R, Metra M, et al. Elevated plasma endothelin-1 is related to low natriuresis, clinical signs of congestion, and poor outcome in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3536-44. doi: 10.1002/ehf2.13064.
39. Yuan Y, Huang F, Deng C, Zhu P. The Additional Prognostic Value of Ghrelin for Mortality and Readmission in Elderly Patients with Acute Heart Failure. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1353-1363. doi: 10.2147/CIA.S259889.
40. Bouabdallaoui N, Sirois MG, Beaubien-Souligny W, et al. Lymphocytopenia During Hospitalization for Acute Heart Failure and Its Relationship With Portal Congestion and Right Ventricular Function. *J Card Fail.* 2020; 26(12): 1043-1049. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.07.001.
41. Boralkar KA, Kobayashi Y, Amsallem M, et al. Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Its Trajectory in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2020; 125(2): 229-235. doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.020.
42. Targoński R, Sadowski J, Starek-Stelmaszczyk M, et al. Prognostic significance of red cell distribution width and its relation to increased pulmonary pressure and inflammation in acute heart failure. *Cardiol J.* 2020; 27(4): 394-403. doi: 10.5603/CJ.a2018.0103.
43. Pereira J, Ribeiro A, Ferreira-Coimbra J, et al. Is there a C-reactive protein value beyond which one should consider infection as the cause of acute heart failure? *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1): 40. doi: 10.1186/s12872-018-0778-4.
44. Nishimoto Y, Kato T, Morimoto T, et al. C-reactive protein at discharge and 1-year mortality in hospitalised patients with acute decompensated heart failure: an observational study. *BMJ Open.* 2020; 10(12): e041068. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041068.
45. Lourenço P, Pereira J, Ribeiro A, et al. C-reactive protein decrease associates with mortality reduction only in heart failure with

- preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019; 20(1): 23-29. doi: 10.2459/JCM.0000000000000726.
46. Perez AL, Grodin JL, Chaikijurajai T, et al. Interleukin-6 and Outcomes in Acute Heart Failure: An ASCEND-HF Substudy. *J Card Fail*. 2021; S1071-9164(21)00009-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.006.
47. Gu L, Li J. Short-term and long-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019; 39(6): BSR20182441. doi: 10.1042/BSR20182441.
48. Morello F, Bartalucci A, Bironzo M, et al. Prospective diagnostic accuracy study of plasma soluble ST2 for diagnosis of acute aortic syndromes. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 3103. doi: 10.1038/s41598-020-59884-6.
49. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, et al. TRIUMPH Investigators. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(19): 2378-2388. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.026.
50. Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Asensio-Lopez MC, et al. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9): 1016-1025. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.054.
51. Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(17): 2193-2203. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
52. Sugano A, Seo Y, Ishizu T, et al. Soluble ST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2019; 73(4): 326-332. doi: 10.1016/j.jcc.2018.10.012.
53. Chen H, Chen C, Fang J, et al. Circulating galectin-3 on admission and prognosis in acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020; 25(2): 331-341. doi: 10.1007/s10741-019-09858-2.
54. Li Y, Cheang I, Zhang Z, et al. Prognostic Association of TERC, TERT Gene Polymorphism, and Leukocyte Telomere Length in Acute Heart Failure: A Prospective Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 650922. doi: 10.3389/fendo.2021.650922.
55. Al-Hayali MA, Sozer V, Durmus S, et al. Clinical Value of Circulating Microribonucleic Acids miR-1 and miR-21 in Evaluating the Diagnosis of Acute Heart Failure in Asymptomatic Type 2 Diabetic Patients. *Biomolecules*. 2019; 9(5): 193. doi: 10.3390/biom905193.
56. Li G, Song Y, Li YD, et al. Circulating miRNA-302 family members as potential biomarkers for the diagnosis of acute heart failure. *Biomark Med*. 2018; 12(8): 871-880. doi: 10.2217/bmm-2018-0132.
57. Rutkovskiy A, Lyngbakken MN, Dahl MB, et al. Circulating MicroRNA-210 Concentrations in Patients with Acute Heart Failure: Data from the Akershus Cardiac Examination 2 Study. *Clin Chem*. 2021; hvab030. doi: 10.1093/clinchem/hvab030.
58. Wu T, Chen Y, Du Y, et al. Serum Exosomal MiR-92b-5p as a Potential Biomarker for Acute Heart Failure Caused by Dilated Cardiomyopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 46(5): 1939-1950. doi: 10.1159/000489383.
59. Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure. *Biomark Med*. 2019;13(14):1235-1249. doi: 10.2217/bmm-2019-0134.
60. Schneider SIDR, Silvello D, Martinelli NC, et al. Plasma levels of microRNA-21, -126 and -423-5p alter during clinical improvement and are associated with the prognosis of acute heart failure. *Mol Med Rep*. 2018;17(3): 4736-4746. doi: 10.3892/mmr.2018.8428.
61. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(4): 738-747. doi: 10.1002/ejhf.1050.
62. Adel FW, Rikhi A, Wan SH, et al. Annexin A1 is a Potential Novel Biomarker of Congestion in Acute Heart Failure. *J Card Fail*. 2020; 26(8): 727-732. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.05.012.
63. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, et al. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *Am J Med*. 2020; 133(3): 370-380. e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.041.
64. Wu H, Cao G, Wang Y, et al. Increased Serum CA125 and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels on Acute Myocardial Infarction: A Predictor for Acute Heart Failure. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 913-919. doi: 10.12659/MSM.912642.
65. Herrero-Puente P, Prieto-García B, García-García M, et al. Predictive capacity of a multimarker strategy to determine short-term mortality in patients attending a hospital emergency Department for acute heart failure. BIO-EAHFE study. *Clin Chim Acta*. 2017; 466: 22-30. doi: 10.1016/j.cca.2017.01.003.
66. Bettencourt P, Ferreira-Coimbra J, Rodrigues P, et al. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15. *ESC Heart Fail*. 2018; 5(6): 1017-1022. doi: 10.1002/ehf2.12301.
67. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 365(1): 32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
68. Bhatt AS, Cooper LB, Ambrosy AP, et al. Interaction of Body Mass Index on the Association Between N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Morbidity and Mortality in Patients with Acute Heart Failure: Findings from ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure). *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(3): e006740. doi: 10.1161/JAHA.117.006740.
69. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al. RELAX-AHF-2 Committees Investigators. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019; 381(8): 716-726. doi: 10.1056/NEJMoa1801291.
70. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 years of SIMDAX in Clinical Use. *Card Fail Rev*. 2020; 6: e19. doi: 10.15420/cfr.2020.03.
71. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(23): 2292-2302. doi: 10.1001/jama.2019.18598.
72. Teerlink JR, Davison BA, Cotter G, et al. Effects of serelaxin in patients admitted for acute heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(2): 315-329. doi: 10.1002/ejhf.1692.
73. Peng Y, Wei H. Role of recombinant human brain natriuretic peptide combined with sodium nitroprusside in improving quality of life and cardiac function in patients with acute heart failure. *Exp Ther Med*. 2020; 20(1): 261-268. doi: 10.3892/etm.2020.8667
74. Heringlake M, Alvarez J, Bettex D, et al. An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy and safety. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021; 19(4): 325-335. doi: 10.1080/14779072.2021.1905520.
75. Tycińska A, Gierlotka M, Bugajski J, et al. Levosimendan in the treatment of patients with acute cardiac conditions: an expert opinion of the Association of Intensive Cardiac Care of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol*. 2020; 78(7-8): 825-834. doi: 10.33963/KP.15551.
76. Carubelli V, Zhang Y, Metra M, et al. Istaroxime ADHF Trial Group. Treatment with 24 hour istaroxime infusion in patients hospitalized for acute heart failure: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(9): 1684-1693. doi: 10.1002/ejhf.1743.
77. Shiraishi Y, Kawana M, Nakata J, et al. Time-sensitive approach in the management of acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(1): 204-221. doi: 10.1002/ehf2.13139.
78. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the

- Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(2): 137-155. doi: 10.1002/ehf.1369.
79. Chan JSK, Kot TKM, Ng M, Harky A. Continuous Infusion Versus Intermittent Boluses of Furosemide in Acute Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2020; 26(9): 786-793. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.11.013.
80. Oh J, Kang SM, Song MK, et al. Clinical benefit of spironolactone in patients with acute decompensated heart failure and severe renal dysfunction: data from the Korean Heart Failure Registry. *Am Heart J* 2015; 169: 713–720.
81. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:950–958.
82. Greene SJ, Felker GM, Giczewska A, et al. Spironolactone in Acute Heart Failure Patients With Renal Dysfunction and Risk Factors for Diuretic Resistance: From the ATHENA-HF Trial. *Can J Cardiol.* 2019; 35(9): 1097-1105. doi: 10.1016/j.cjca.2019.01.022.
83. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta Cardiol.* 2019; 74(2): 100-107. doi: 10.1080/00015385.2018.1455947.
84. Asakura M, Ito S, Yamada T, et al. EARLIER investigators and study coordinators. Efficacy and safety of early initiation of eplerenone treatment in patients with acute heart failure (EARLIER trial): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020: pvaa132. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa132.
85. Butler J, Usman MS, Khan MS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(6): 3298-3309. doi: 10.1002/ehf2.13169.
86. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(4): 713-722. doi: 10.1002/ehf.1713.
87. Boorsma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(1): 68-78. doi: 10.1002/ehf.2066.
88. Carballo S, Stirnemann J, Garin N, et al. Prognosis of patients eligible for dapagliflozin in acute heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(6): e13245. doi: 10.1111/eci.13245.
89. Kambara T, Shibata R, Osanai H, et al. Importance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in diabetic patients with acute heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019; 13: 1753944719894509. doi: 10.1177/1753944719894509.
90. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J.* 2021; 232:116-124. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.071.
91. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019; 380(6): 539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
92. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation.* 2019; 139(19): 2285-2288. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039331.
93. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, et al. PIONEER-HF Investigators. Initiation of Angiotensin-Nephrilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(2): 202-207. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4665.
94. Berg DD, Braunwald E, DeVore AD, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan by Dose Level Achieved in the PIONEER-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2020; 8(10): 834-843. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.008.
95. Berg DD, Samsky MD, Velazquez EJ, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in High-Risk Patients in the PIONEER-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2021; 14(2): e007034. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007034.
96. Park CS, Park JJ, Mebazaa A, et al. Response to beta-blockers and natriuretic peptide level in acute heart failure: analysis of data from the Korean acute heart failure registry. *Clin Res Cardiol.* 2020. doi: 10.1007/s00392-020-01689-8.
97. Ahn MS, Yoo BS, Son JW, et al. Beta-blocker Therapy at Discharge in Patients with Acute Heart Failure and Atrial Fibrillation. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(33): e278. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e278.
98. Gorennek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: A position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020; 9(4): 348-357. doi: 10.1177/2048872619894255.
99. Ye SD, Wang SJ, Wang GG, et al. Association between anemia and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes: findings from Beijing Acute Heart Failure Registry (Beijing AHF Registry). *Intern Emerg Med.* 2021; 16(1): 183-192. doi: 10.1007/s11739-020-02343-x.
100. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020; 396(10266): 1895-1904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
101. Grodin JL, Carter S, Bart BA, et al. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(7): 1148-1156. doi: 10.1002/ehf.1158.
102. Fudim M, Brooksbank J, Giczewska A, et al. Ultrafiltration in Acute Heart Failure: Implications of Ejection Fraction and Early Response to Treatment from CARRESS-HF. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(24): e015752. doi: 10.1161/JAHA.119.015752.
103. Wobbe B, Wagner J, Szabó DK, et al. Ultrafiltration is better than diuretic therapy for volume-overloaded acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2021; 26(3): 577-585. doi: 10.1007/s10741-020-10057-7.
104. Jiritano, F, Lo Coco V, Matteuchi M, et al. Temporary Mechanical Circulatory Support in Acute Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 2020; 6: e01
105. den Uil CA, Daemen J, Lenzen MJ, et al. Pulsatile iVAC 2L circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2017;12: 1689–1696.
106. Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, et al. Simultaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and percutaneous left ventricular decompression therapy with impella is associated with improved outcomes in refractory cardiogenic shock. *ASAIO J* 2019; 65 :21-28.
107. Rosenblum H, Kapur NR, Abraham WT, et al. Conceptual considerations for device-based therapy in acute decompensated heart failure: DRI2P2S. *Circulation: Heart Failure.* 2020; 13: e006731. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006731>